



Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques

Richard Tuligenga Hirwa

► **To cite this version:**

Richard Tuligenga Hirwa. Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques. Gériatrie et gérontologie. Université Paris-Saclay, 2015. Français. <NNT : 2015SACLS077>. <tel-01253849>

HAL Id: tel-01253849

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01253849>

Submitted on 11 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS077

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS SUD 11

ÉCOLE DOCTORALE N°570
Santé Publique

Spécialité de doctorat : Santé Publique - Epidémiologie

Par

M. Richard Tuligenga Hirwa

Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2
et des médicaments antidiabétiques

**Thèse présentée et soutenue au Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des
Populations (CESP) à Villejuif, le 03 novembre 2015 :**

Composition du Jury :

| | | |
|----------------------|--|---------------------|
| Mme S. Bastuji-Garin | Professeure à l'université Paris Est Créteil | Présidente du Jury |
| M. D. Raccah | Professeur à l'université de Marseille | Rapporteur |
| Mme C. Dufouil | Directrice de recherche, INSERM | Rapporteuse |
| M. O. Hanon | Professeur, Université Paris Descartes | Examineur |
| Mme M. Ferry | Praticien hospitalier et HDR, INSERM | Examinatrice |
| Mme. A. Singh-Manoux | Directrice de recherche INSERM | Directrice de thèse |

Titre : Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques.

Mots clés : diabète de type 2, contrôle glycémique, déclin cognitif

Résumé : Le déclin des performances cognitives au cours du vieillissement représente une problématique majeure dans le contexte actuel de vieillissement de la population. Le processus de vieillissement cognitif est complexe et multifactoriel. Dans la première partie de nos travaux, nous nous sommes intéressés particulièrement au rôle du diabète de type 2 dans le déclin des fonctions cognitives, à partir des données longitudinales de la cohorte Whitehall II. Les performances cognitives ont été évaluées à travers une batterie de tests neuropsychologiques chez des individus âgés de 45 à 70 ans lors du premier passage de tests cognitifs. Nous avons ainsi observé que le diabète de type 2 à l'inclusion dans l'étude était associé à de moins bonnes performances cognitives et à un déclin cognitif plus important au cours du suivi. Cet effet était encore plus fort en cas de diabète de type 2 évoluant depuis longtemps et en cas de mauvais équilibre glycémique.

Dans la deuxième partie de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés au rôle potentiellement protecteur des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif dans le cadre d'une revue systématique et méta-analyse des essais contrôlés randomisés. Ce travail a révélé l'existence un nombre restreint d'études portant sur les effets bénéfiques potentiels de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif. Les résultats de la méta-analyse indiquent que le contrôle glycémique strict ne permet de limiter le déclin cognitif accéléré observé chez les patients diabétiques de type 2. Nos résultats sont en faveur d'une contribution du diabète de type 2 diagnostiqué en milieu de vie au déclin des fonctions cognitives au cours du vieillissement et participent à une meilleure compréhension de ce processus.

Title : Determinants of cognitive decline in aging: role of type 2 diabetes and antidiabetic medications.

Keywords : type 2 diabetes mellitus, glycemic control, cognitive decline

Abstract: Cognitive decline represents a major issue given the current context of population aging. The cognitive aging process is complex and multifactorial. In the first part of our work, we were interested in determining the role of type 2 diabetes as a contributor to decline in cognitive function, based on longitudinal data from the Whitehall 2 study. Cognitive function was assessed through a battery of neuropsychological tests in participants aged 45 to 70 years old at the beginning of cognitive testing. We observed that baseline type 2 diabetes was associated with lower cognitive performance at baseline and greater decline over follow-up. This effect was dependent on both disease duration and glycaemic control.

In the second part of our work, we were interested in investigating whether antidiabetic medications could mitigate type 2 diabetes associated cognitive decline, using a systematic review and meta-analysis approach. This work revealed a limited number of studies on the potential benefits of the use of antidiabetic medications on cognitive decline. In our meta-analysis, intensive glycemic control was not associated with slower cognitive decline. Our results support the hypothesis of a contribution of midlife type 2 diabetes to cognitive decline in aging and contribute to improve the understanding of this process.

REMERCIEMENTS

Cette thèse est le résultat de trois années de travail au cours desquelles j'ai eu la chance de pouvoir compter sur le concours et le soutien de nombreuses personnes que je souhaite remercier ici.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, Archana Singh-Manoux, pour l'opportunité d'avoir pu travailler sur ce sujet passionnant qu'est le vieillissement cognitif. Je la remercie tout particulièrement pour sa rigueur scientifique qui a contribué à la valorisation de mes travaux de thèse.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'Ecole Doctorale Santé Publique de l'université Paris Sud, que je tiens à remercier pour la qualité de son enseignement et du suivi des doctorants et Je remercie tout particulièrement Jean Bouyer, son directeur, pour son implication dans la formation des doctorants qui a permis l'aboutissement de cette thèse. Un immense merci à Audrey Bourgeois pour sa disponibilité et sa capacité à répondre rapidement à tous mes demandes concernant les démarches administratives pendant la thèse.

Un merci particulier à France Lert de m'avoir bien accueilli dans son équipe, ex-équipe 11 de CESP INSERM 1018, pour ses encouragements et son soutien.

Je remercie le Professeur Sylvie Bastuji-Garin de me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury de thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Carole Dufouil et au Professeur Denis Raccach d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Leurs remarques pertinentes m'ont permis d'améliorer considérablement ma réflexion sur ces travaux de thèse.

Je remercie le Professeur Olivier Hanon et le Docteur Monique Ferry de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examineurs.

Je tiens à remercier le Docteur Alexis Elbaz pour ses commentaires pertinents sur mes articles qui ont contribué à la valorisation de mes travaux. Merci aussi à Aline Dugravot pour ses conseils avisés en statistiques. Merci aussi Severine Sabia et Marianne Canonico pour leurs avis et commentaires sur mes travaux.

Je souhaite remercier particulièrement Kevin Jean pour m'avoir écouté et conseillé quand j'en avais besoin. Merci à Marie Murcia, Jonathan Bernard et Stefanie Schütte pour leur soutien et leurs encouragements. Il serait trop long de citer ici toutes les personnes que j'ai pu rencontrer et avec qui j'ai eu le plaisir de partager des bons moments. Je remercie Thomas Lesuffleur, Fanny Artaud, Sofiance Kab, Marine Azevedo Da Silva, Hermann Nabi, Fatima Mohamed, Lucile Malard, Margot Annequin, Emmanuel Wiernik, Ines Khati, Guy-Marino Hinnouho, Laure Tron, Panayotis Constantinou et Pascaline Feuillet pour ne citer que quelques-unes.

Je remercie le Professeur Pierre-Marie Preux de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche à Limoges pour mon stage de master 2, de m'avoir donné l'opportunité de travailler et les moyens pour la suite de mes projets.

Je tiens à remercier le Docteur Muriel Palisson de m'avoir offert un poste dans son service et pour sa confiance. Je remercie le Docteur Christiane Verny de m'avoir fait bénéficier de son expertise sur le diabète du sujet âgé, sa prise en charge et ses complications. Merci au Docteur Jean-Paul Rwabihama de m'avoir encouragé à la fin de la thèse.

Un grand merci à Loïc Kiza pour m'avoir encouragé et pour avoir relu une de mes articles et apporté des suggestions pertinentes sur l'écriture en anglais.

Je remercie Jean-Marc Delbos et Brigitte Augé pour leur gentillesse et la générosité qu'ils nous ont témoignées lors de notre arrivée en France.

Merci à mes frères Rémy, Valens et Jean-Bosco et ma grande sœur Solange pour tout ce qu'on a vécu ensemble, pour tout ce que nous faisons les uns pour les autres. Merci à mon père pour toutes les choses que tu nous as données, les efforts que tu as faits pour nous. Je dédie cette thèse à ma mère. Tu serais fière.

Je termine par un grand remerciement et tout mon amour à ma femme Solange. Merci pour ton soutien tous les jours, ta patience et simplement pour tous. Merci à notre fils Robin pour le bonheur que tu nous donnes.

Publications et communications scientifiques en rapport avec la thèse

Articles publiés

Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Mar;2(3):228-35.

Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015 Jun; 4(2):R16-24.

Communications orales

Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Lien entre le DT2 en milieu de vie, le mauvais contrôle glycémique et le déclin cognitif accéléré : Les données de la cohorte Whitehall 2. Les 33èmes Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), 8-10 octobre 2013.

Tuligenga RH. Méta-analyse comparant les effets d'un contrôle glycémique intensif versus contrôle conventionnel sur le déclin cognitif chez patients diabétiques de type 2. Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), 21-23 octobre 2015.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS..... | 3 |
| Publications et communications scientifiques en rapport avec la thèse | 5 |
| Liste des tables..... | 9 |
| Liste des figures | 11 |
| CHAPITRE I : INTRODUCTION..... | 13 |
| I.1. Introduction générale | 13 |
| I.2. Déclin cognitif : un enjeu de recherche majeur | 15 |
| 1.2.1. Notions sur le vieillissement cérébral..... | 15 |
| 1.2.2. Déclin cognitif lié à l'âge..... | 17 |
| 1.2.3. Déterminants du déclin cognitif..... | 18 |
| I.2.4. Du déclin cognitif lié à l'âge à la démence : un continuum ?..... | 23 |
| I.3. Diabète de type 2 : principaux repères..... | 27 |
| I.3.1. Epidémiologie du diabète de type 2..... | 27 |
| I.3.2. Définition et critères diagnostiques du diabète de type 2 | 30 |
| I.3.3. Prise en charge du diabète de type 2..... | 32 |
| I.4.4. Diabète de type 2 et complications | 35 |
| 1.4. Diabète de type 2 et déclin cognitif..... | 37 |
| 1.4.1. Dysfonction cognitive chez les individus diabétiques de type 2..... | 37 |

| | |
|---|------------|
| 1.4.2. Synthèse des résultats des études longitudinales..... | 38 |
| 1.4.3. Rôle des facteurs propres au diabète | 40 |
| 1.4.3. Facteurs de confusion et médiateurs | 44 |
| 1.4.4. Hypothèses physiopathologiques du déclin cognitif associé au diabète de type 2 | 46 |
| CHAPITRE II : DIABETE DE TYPE 2 ET DECLIN COGNITIF – ETUDE | |
| WHITEHALL II | 51 |
| II.1. Rationnel et hypothèses..... | 51 |
| II.2. Matériels et méthodes..... | 52 |
| II.2.1. Population de l'étude | 52 |
| II.2.2. Recueil des données | 52 |
| II.2.3. Méthodologie statistique..... | 61 |
| II.3. Résultats | 65 |
| II.3.1. Description de l'échantillon | 65 |
| II.3.2. Analyses transversales | 67 |
| II.3.3. Analyses longitudinales | 73 |
| II.3.4. Analyses de sensibilité | 86 |
| II.4. Discussion | 103 |
| II.5. Conclusion | 108 |
| CHAPITRE III : MEDICAMENTS ANTIDIABETIQUES ET FONCTIONS | |
| COGNITIVES : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE | 109 |

| | |
|---|------------|
| III.1. Rationnel et hypothèses | 109 |
| III.2. Méthodologie | 111 |
| II.2.1. Stratégie de recherche | 111 |
| II.2.2. Extraction des données | 112 |
| II.2.3. Evaluation de la qualité des données..... | 113 |
| II.2.4. Analyses statistiques | 113 |
| III.3. Résultats..... | 115 |
| III.3.1. Effet de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif..... | 116 |
| III.3.2. Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif..... | 116 |
| III.5. Conclusion | 131 |
| CHAPITRE IV : DISCUSSION GENERALE | 132 |
| IV.1. Rappel des principaux résultats..... | 132 |
| IV.2. Comparaison à la littérature et interprétation des résultats..... | 135 |
| IV.3. Déclin cognitif associé au diabète de type 2 et ses implications cliniques ... | 138 |
| IV.4. Prévention du déclin cognitif : Rôle des interventions comportementales et médicamenteuses | 140 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 145 |

Liste des tables

Table 1. Phase de collecte et données utilisées.

Table 2. Caractéristiques des participants au début du suivi cognitif en 1997/99 en fonction du statut diabétique.

Table 3. Association entre le statut diabétique et les performances cognitives au début du suivi cognitif en 1997/99.

Table 4. Association entre statut diabétique (Diabète de type 2 versus Sans diabète) au début du suivi cognitif en 1997/99 et déclin cognitif sur 10 ans.

Table 5. Association entre statut diabétique (DT2 versus Sans diabète) au début du suivi cognitif en 1997/99 et déclin cognitif sur 10 ans. (Participants d'origine ethnique non caucasienne).

Tableau 6. Association entre statut diabétique au début du suivi cognitif et déclin cognitif sur 10 ans.

Table 7. Association entre contrôle glycémique (augmentation de 1 % de l'HbA1c) et déclin cognitif, selon le statut diabétique.

Table 8. Association entre statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et déclin cognitif sur 10 ans; (Hypertension artérielle en variable continue dans le modèle 3).

Table 9. Association entre le statut diabétique au début du suivi cognitif et le déclin cognitif sur 10 ans (Des cas de diabète de type incident après 1997/99 ont été exclus des analyses)

Table 10. Association entre statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et déclin cognitif sur 10 ans. (Durée d'évolution du diabète de type 2 en année)

Table 11. Différence de déclin cognitif sur 10 ans; estimations exprimées sous forme de scores standardisés selon le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99; N= 5;649b (Covariables dépendantes du temps).

Table 12. Association entre contrôle glycémique (augmentation de 1 % de l'HbA1c), selon le statut diabétique, et déclin cognitif. (Covariables dépendantes du temps).

Table 13. Association transversale entre statut diabétique et performances cognitives au début du suivi cognitif (analyses transversales avec imputation multiple des données manquantes pour mesures cognitives et les covariables)

Table 14. Association entre statut diabétique au début du suivi cognitif et déclin cognitif sur 10 ans (analyses longitudinales avec imputation multiple des données manquantes pour les mesures cognitives et les covariables)

Table 15: Caractéristiques des essais inclus dans la méta-analyse

Tableau 16 : Qualité méthodologique des essais inclus dans la méta-analyse

Liste des figures

Figure 1 : L'évolution de l'espérance de vie à la naissance au niveau mondial et selon le niveau de développement.

Figure 2 : Déclin cognitif entre 45 et 70 ans d'après Singh-Manoux et coll.

Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer d'après Forlenza et coll.

Figure 4 : Evolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement de 2006 à 2012, France (Source INVS).

Figure 5 : Facteurs de risque de déclin cognitif dans le diabète d'après Biessels et coll.

Figure 6 : Mécanismes potentiels reliant le diabète de type 2 à la dysfonction cognitive

Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude de l'étude Whitehall II

Figure 8 : Diagramme de flux de la méta-analyse

Figure 9 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2

Figure 10 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2 (cible d'HbA1c < 7 mmol/l)

Figure 11 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2 (cible d'HbA1c \geq 7 mmol/l)

Liste des principales abréviations utilisées

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

MA : Maladie d'Alzheimer

DT2 : Diabète de type 2

ADO : Antidiabétiques Oraux

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension artérielle

PA : Pression artérielle

IC 95 = Intervalle de confiance à 95%

IMC = Indice de masse corporelle

DS : Déviation Standard

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

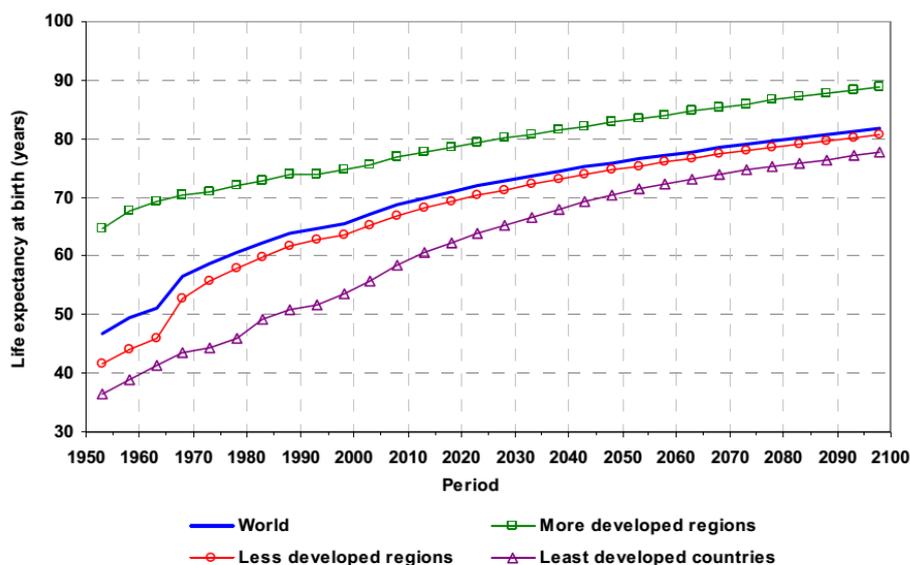
DSM : Différences standardisées des moyennes

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I.1. Introduction générale

Le vieillissement représente actuellement un enjeu de santé publique majeur. Selon un nouveau rapport des Nations Unis intitulé « Perspectives de la population mondiale »,¹ l'espérance de vie à la naissance a augmenté de près de 20 ans au niveau mondial durant les cinquante dernières années, passant de 47 ans en 1950-1955 à 69 ans en 2005-2010 (Figure 1). La population mondiale des personnes âgées croît à un rythme plus élevé que la population dans son ensemble et devrait continuer d'augmenter à un rythme plus élevé que les autres groupes d'âges. Dans les pays développés, 22 % de la population est déjà âgée de 60 ans ou plus et cette proportion devrait atteindre 32 % en 2050.

Figure 1 : L'évolution de l'espérance de vie à la naissance au niveau mondial et selon le niveau de développement (Source ONU: Perspectives de la population mondiale : révision de 2012)



Cette augmentation de l'espérance de vie dans la plupart des pays développés s'accompagne également à une augmentation significative, dans les tranches d'âge les plus élevées, des maladies chroniques et de leurs conséquences en termes de perte d'autonomie ou de dépendance. Les progrès dans la prise en charge de certaines pathologies chroniques notamment l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète de type 2 (DT2) ont permis une diminution importante de leur mortalité. Les individus souffrant de ces pathologies vivent de plus en plus longtemps et des conséquences à long terme de ces pathologies chroniques sont susceptibles d'apparaître, notamment leur influence sur vieillissement cognitif.

Dans ce contexte de vieillissement de la population, le maintien du fonctionnement cognitif à un âge avancé représente un défi majeur en santé publique. Le déclin cognitif accéléré pouvant être responsable d'une réduction de l'autonomie et favoriser l'entrée dans la dépendance.² De nombreuses études ont permis d'identifier différents facteurs susceptibles d'influencer le déclin cognitif.³ Parmi eux, le DT2 est un facteur de risque de déclin cognitif. Le déclin cognitif est plus important chez les individus atteints de DT2 comparativement au reste de la population, comme le montrent de nombreuses études.⁴ La connaissance des facteurs de risque propres au DT2 permet, en effet, d'identifier autant de leviers d'intervention pour prévenir l'altération significative des fonctions cognitives chez les individus atteints de DT2. De récents travaux sur le vieillissement cognitif⁵ soulignent la nécessité d'interventions précoces s'adressant aux individus d'âge moyen en amont de la détérioration cognitive dans le but d'agir sur l'évolution du déclin cognitif, afin de le prévenir ou au moins de le ralentir.⁶

I.2. Déclin cognitif : un enjeu de recherche majeur

1.2.1. Notions sur le vieillissement cérébral

Le vieillissement est un processus complexe, lent et progressif, impliquant divers facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de la maturité. Ces facteurs sont en partie génétiques (vieillissement intrinsèque), et en partie liés à l'environnement auquel est soumis l'organisme tout au long de la vie (facteurs externes de vieillissement, acquis ou subis). Le processus de vieillissement s'impose à tous les êtres vivants et doit être distingué des effets des maladies. Mais le vieillissement physiologique diffère d'une personne à l'autre.⁷ Il existe une grande hétérogénéité du vieillissement « normal » caractérisée, à titre d'exemple, par des variabilités des performances cognitives interindividuelles et par la fréquence des troubles cognitifs chez les personnes âgées.⁷ Certaines personnes très âgées ont un vieillissement dit « réussi » grâce aux facteurs génétiques, mais aussi à leur mode de vie.⁸ Cette notion de vieillissement normal fait référence à un concept proposé en 1987 par Rowe et Kahn, qui distinguait trois modes de vieillissement :⁹

- un vieillissement réussi (tant sur le plan physique, mental que psychosocial) avec une absence ou une atteinte minimale des fonctions physiologiques et une absence de pathologie
- un vieillissement normal avec des atteintes considérées comme physiologiques, liées à l'âge, mais sans pathologie bien définie
- un vieillissement pathologique avec des maladies évolutives ou compliquées associées à un handicap et responsables le plus souvent d'un état de dépendance.

Le vieillissement cérébral pathologique est caractérisé par des pathologies neurodégénératives qui présentent des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles

permettant de les différencier. Les pathologies neurodégénératives les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson mais il en existe beaucoup d'autres. Le vieillissement cérébral normal s'accompagne d'une atrophie corticale et d'un hypométabolisme qui prédominent dans les régions préfrontales, et, dans une moindre mesure, pariétales et temporales externes.¹⁰⁻¹² En ce qui concerne l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire épisodique et altérée dans la MA, les résultats sont discordants selon que l'on considère la partie antérieure ou la partie postérieure de l'hippocampe. Ces études suggèrent que la partie antérieure serait résistante aux effets de l'âge,¹⁰ ce qui n'est pas le cas de l'hippocampe postérieur. Des lésions tissulaires, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires identiques à celles de la MA,¹³ peuvent être observées au cours du vieillissement normal chez des individus âgés sains sur le plan cognitif.¹⁴ La présence minimale de ces lésions au cours du vieillissement normal ne serait pas en rapport avec la survenue d'une démence ultérieure.¹⁵

Une diminution du nombre des neurones et une perte synaptique sont observées au cours du vieillissement normal.¹⁶ Cependant, la perte neuronale est difficile à chiffrer, d'autant que, dans un cerveau âgé, persiste le phénomène de plasticité neuronale qui conduit à l'augmentation du nombre de connexions des neurones survivants.^{17,18} La perte neuronale serait plus prononcée dans certaines régions, notamment au niveau de la substance noire (ou locus niger) responsable des troubles moteurs chez les personnes, au niveau du lobe frontal responsable du ralentissement de la vitesse de traitement, de changements attentionnels et exécutifs, au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale (centre de la mémoire) et dans l'aire striée ou le cortex visuel primaire. Une diminution de la concentration en neuromédiateurs¹⁹ et une réduction du nombre et des capacités fonctionnelles de leurs récepteurs²⁰ sont observées au cours du vieillissement normal.

1.2.2. Déclin cognitif lié à l'âge

Le vieillissement se caractérise par une altération significative de certaines fonctions cognitives, en particulier la réduction de la vitesse de traitement de l'information.^{21,22} Les premiers travaux cherchant à évaluer comment évolue avec l'avance en âge nos capacités cognitives ont été conduits dans les années 1940. Ces études montrent une baisse des performances cognitives liée au vieillissement seul.²¹ L'évaluation des fonctions cognitives se faisant à l'aide d'une batterie de tests.²³ Depuis longtemps, les conséquences cognitives de certaines maladies chez les personnes âgées ont été confondues avec les effets du vieillissement. Il est important de mieux différencier les effets sur la cognition propres au vieillissement des effets liés à certaines maladies plus fréquentes chez les individus âgés.

En effet, les premiers travaux sur le vieillissement cognitif étaient des études transversales.²⁴ Les études transversales renvoient à l'effet de cohorte avec tendance à la surestimation des effets du vieillissement. En effet, la méthodologie des études transversales a été vivement critiquée, car, selon certains chercheurs, elles confondent les changements dus à l'âge et les différences entre les cohortes.²⁵ Les groupes d'âge différents étant évalués au même moment avec le même instrument. Seules les cohortes de naissances permettent de surmonter ce problème de différences entre cohortes. Les études longitudinales, quant à elles, posent un problème de biais de sélection avec tendance à sous-évaluer les effets du vieillissement. Dans une moindre mesure, l'effet d'apprentissage, associé à l'administration répétée des tests cognitifs, est également responsable d'une augmentation des résultats aux situations de re-test.²⁶ Pour analyser la littérature sur vieillissement cognitif, il faut aussi prendre en compte notamment l'extrême variabilité dans les tests cognitifs utilisés et les méthodes statistiques, ce qui ne facilite pas les comparaisons des travaux dans ce domaine.

1.2.3. Déterminants du déclin cognitif

Comme dans le cas de tous les phénomènes multifactoriels, le vieillissement cognitif serait déterminé par une combinaison de multiples facteurs (de risque et de protection) environnementaux et génétiques, rencontrés tout au long de la vie. Tous ces facteurs expliquent, en partie, l'hétérogénéité des performances cognitives observée lors de l'avancée en âge.

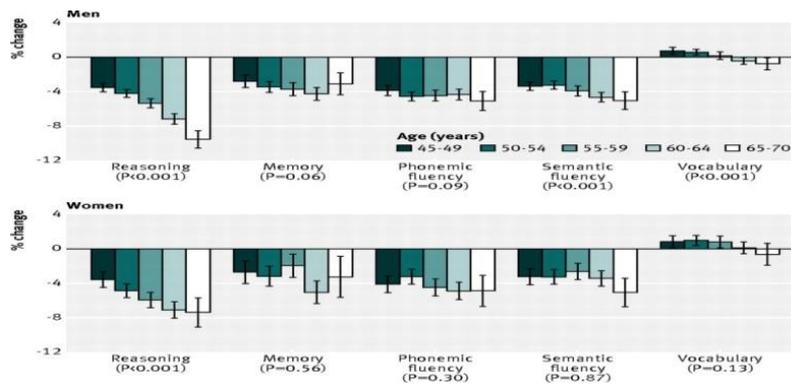
1.2.3.1. Hétérogénéité du vieillissement cognitif

Les effets du vieillissement sur la cognition sont extrêmement variables d'un individu à l'autre. Le vieillissement cognitif normal se caractérise, chez un même individu et entre les individus, par un ensemble de déclin sélectifs et de fonctions préservées.²⁷ Diverses études longitudinales ont mis en évidence de grandes différences interindividuelles dans l'importance du déclin cognitif au cours du vieillissement.²⁸ La majorité des études s'accordent pour dire que l'hétérogénéité des performances augmente lors de l'avancée en âge, c'est-à-dire que l'on observe de plus grandes différences interindividuelles avec le vieillissement.^{29,30} L'origine de l'hétérogénéité interindividuelle du vieillissement cognitif est multifactorielle.³¹

L'âge joue un rôle majeur. Les données des études sur l'évaluation de l'effet de l'âge sur le déclin cognitif grâce à des données recouvrant plusieurs années sont rares. Même s'il est clairement établi qu'il existe une association inverse entre l'âge et les performances cognitives, l'âge à partir duquel les fonctions cognitives sont altérées n'est pas bien établi. Une première étude longitudinale suggérait qu'il existe peu de perte cognitive avant l'âge de 60 ans.³² Une autre étude montrait que le déclin cognitif débuterait chez les individus adultes instruits et en bonne santé dès la deuxième ou troisième décennie.³³ Cette dernière étude a été confortée par une récente étude démontrant que le déclin cognitif débute tôt, et ce, dès l'âge

de 45 ans.³⁴ Les résultats de cette étude, présentés dans la figure suivante (Figure2), montrent que les performances cognitives (sauf pour les tests de vocabulaire) déclinent avec l'âge, et ce, d'autant plus rapidement que les gens sont âgés.³⁴

Figure 2 : Déclin cognitif entre 45 et 70 ans (d'après Singh-Manoux et coll.³⁴)



L'âge seul n'explique pas toute la diversité des manifestations cliniques du vieillissement cognitif. Les déterminants de l'hétérogénéité du vieillissement cognitif sont nombreux et de natures diverses. Alors que certains individus voient leur fonctionnement cognitif décliner avec l'âge, d'autres semblent résister remarquablement bien à ces effets. Le concept de réserve a été proposé pour rendre compte de cette variabilité interindividuelle. Le concept de réserve cognitive explique les différences observées entre l'existence de lésions liées au vieillissement normal ou pathologique (MA) et la variabilité de leur expression clinique. Par ailleurs, cette variabilité structurelle et fonctionnelle serait elle-même associée à des différences de niveau d'éducation formelle, de type d'occupation professionnelle ou de degré de stimulation cognitive reçue au cours de la vie. Les variables associées au style de vie sont ainsi souvent considérées comme indicateur de réserve ou proxy. A titre d'exemple, une récente méta-analyse indique que ces indicateurs de la réserve cognitive, tels que le niveau d'études élevé, le quotient intellectuel élevé, la richesse du réseau social et des activités, et l'exercice physique améliorent le niveau de performances cognitives.³⁵ Toutefois, certaines

études indiquent que la réserve cognitive influence sur le niveau de performance cognitive, mais n'influence pas le déclin cognitif.³⁶ Les facteurs de risques et pathologies vasculaires sont également impliqués.³⁷ De nombreuses études ont permis d'identifier différents facteurs susceptibles d'influencer le déclin cognitif. Tous ces facteurs de risques clés du déclin cognitif sont discutés individuellement dans les paragraphes suivants.

1.2.3.2. Facteurs sociodémographiques et gène de l'apolipoprotéine E

Plusieurs facteurs sociodémographiques associés au déclin cognitif ont été étudiés. En effet, parmi les différents facteurs de déclin cognitif qui ont été mis en évidence lors des études épidémiologiques, l'âge reste sans conteste le facteur principal.³⁸ Le rôle du sexe n'est pas élucidé. Des études sur l'association entre sexe et déclin cognitif aboutissent à des résultats divergents.³⁹ La majorité des études met en évidence un déclin cognitif accéléré chez les femmes, tandis que d'autres études ne montrent pas d'association significative⁴⁰ voire un déclin cognitif accéléré au sexe masculin.^{3,41} Un certain nombre de déterminants sociaux semblent influencer le vieillissement cognitif. Ainsi, les associations ont été retrouvées entre certains statuts matrimoniaux (veuf, célibataire, ou divorcé) et le déclin cognitif accéléré.^{42,43}

Les études suggèrent l'implication de facteurs de susceptibilité génétique dans le déclin cognitif liée à l'âge. Le gène le plus connu est le gène APOE ε4. Le portage de l'allèle ε4 de l'APOE qui prédispose à la MA⁴⁴ apparaît aussi être un facteur de risque pour le déclin cognitif lié l'âge. Une récente étude montre que le portage de l'allèle ε4 de l'ApoE prédit un déclin cognitif accéléré chez les individus âgés sains, non atteints de démence.⁴⁴

1.2.3.3. Comportements de santé et déclin cognitif

De nombreuses études montrent l'impact des comportements de santé sur le fonctionnement cognitif.⁴⁵⁻⁵⁰ Ces études montrent l'impact individuel et combiné du

tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'activité physique et de l'alimentation sur le déclin des fonctions cognitives.^{45,46,51-55} Cependant, les preuves du bénéfice apporté par le changement de comportements de santé sur la santé cognitive restent insuffisantes. Des études montrent que la supplémentation des carences nutritionnelles peut améliorer les performances cognitives, mais l'apport de suppléments nutritionnels ne peut, quant à lui, être recommandé chez les individus dont l'alimentation est saine.⁵⁶

Concernant l'activité physique, des études mettent en évidence une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif.^{54,57-59} Plusieurs études d'intervention ciblant les facteurs de risque sont en cours⁶⁰ et des résultats intéressants montrant l'efficacité d'une intervention multi-domaines (conseils nutritionnels, activité physique stimulation cognitive, et contrôle des facteurs de risque vasculaire) dans la prévention du déclin cognitif ont déjà été publiés.⁶¹

1.2.3.4. Facteurs de risque vasculaire et déclin cognitif

Le rôle des pathologies et les facteurs de risque vasculaire dans la survenue d'un déclin cognitif accéléré sont très étudiés, avec des résultats concordants.^{4,62-65} Dans un modèle physiopathologique de la dysfonction cognitive proposé par Fotuhi et coll,⁶⁶ les pathologies et les facteurs de risque vasculaire occupent une place très importante. L'impact des facteurs de risques n'est pas le même tout au long de la vie. De nombreux travaux ont permis de mettre en évidence l'existence de périodes critiques d'exposition, d'effets variables selon la période considérée de la vie ou d'effets cumulés des différents facteurs de risque.⁶⁷

Concernant l'HTA, la plupart des études rapportent une association entre la pression artérielle (PA) élevée et le déclin des fonctions cognitives, et cette association serait variable selon la période de la vie considérée.⁶⁸ Ainsi, il existe une association entre le déclin cognitif accéléré et l'HTA diagnostiqué jusqu'à 30 ans avant⁶⁹ alors que les résultats sont

contradictoires concernant l'association du niveau de PA et la cognition, tous les deux mesurés à un âge avancé. Chez des personnes âgées, ce serait un bas niveau de PA qui serait même prédicteur de démence après 80 ans selon certaines études.⁷⁰ Malgré le bénéfice connu et établi d'un traitement antihypertenseur sur les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et le résultats des études d'observation montrant un effet bénéfique des certaines classes d'antihypertenseurs sur la prévention de la dysfonction cognitive,⁷¹ le bénéfice du contrôle de la PA sur la prévention du déclin cognitif chez les individus hypertendus n'a pas encore été confirmé par les essais cliniques randomisés.⁶²

Dans le cas de l'obésité, un indice de masse corporelle (IMC) élevé en milieu de vie est généralement associé à un déclin cognitif accéléré des années plus tard,⁷² alors que, chez la personne âgée, les résultats sont contradictoires. Les données des études sur la relation entre taux de cholestérol et déclin cognitif sont aussi contradictoires.⁷³ Les résultats de certaines études suggèrent que l'effet du cholestérol sur le risque de déclin cognitif se produit au milieu de la vie, mais pas à un âge très avancé.⁷⁴ Les marqueurs de l'inflammation, médiateur potentiel de l'association entre facteurs de risque vasculaire et déclin cognitif, seraient également associés à un déclin cognitif accéléré.⁷⁵ Une étude épidémiologique⁷⁶ conforte cette hypothèse en montrant un effet bénéfique de l'usage chronique de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la réduction du risque de MA.⁷⁶

De nombreuses études s'accordent pour dire qu'une présence de ces facteurs de risque au milieu de la vie est associée à un déclin cognitif accéléré.^{6,77,78} Les résultats d'une étude indiquent une susceptibilité génétique par la mise en évidence d'un risque accru de déclin cognitif chez les porteurs du gène APOE exposés au milieu de la vie à des facteurs de risque vasculaire et suggèrent un effet bénéfique d'un traitement des facteurs de risques vasculaires

au milieu de la vie pour prévenir le déclin cognitif chez les individus porteurs du gène APOE ε4.⁷⁹

I.2.4. Du déclin cognitif lié à l'âge à la démence : un continuum ?

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, le déclin cognitif lié à l'âge se caractérise par une baisse de performances de certains aspects cognitifs sans pour autant retentir sur les activités de la vie quotidienne.²¹ La démence désigne un ensemble de pathologies cérébrales affectant progressivement les fonctions cognitives et survenant plus fréquemment chez les personnes âgées. Les déficits cognitifs des démences sont à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et nécessitent une aide spécifique.⁸⁰

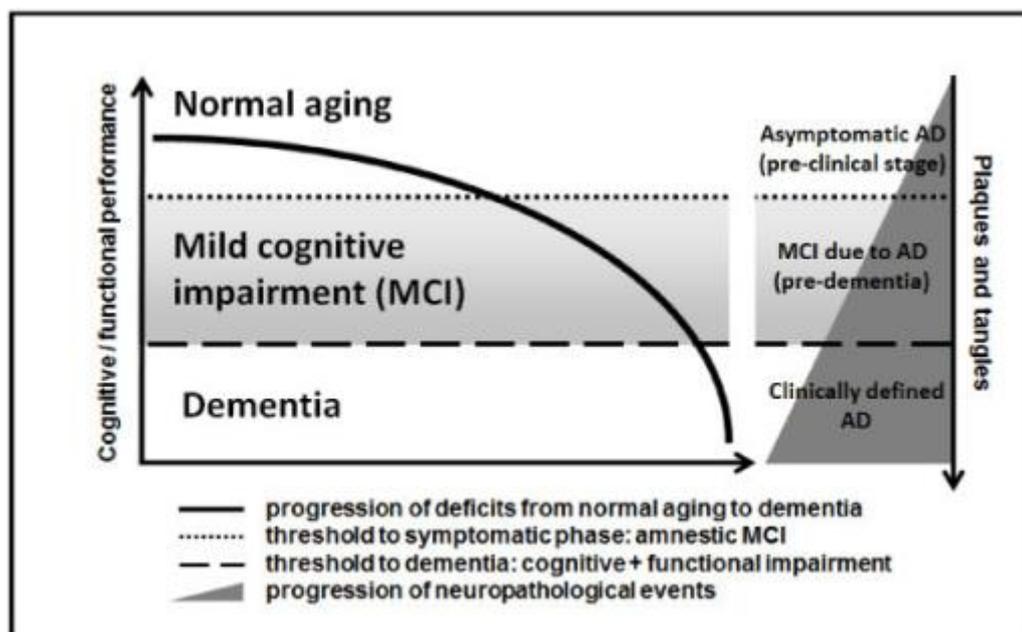
La Classification Internationale des Troubles mentaux, 10^e révision (CIM-10) établie par l'OMS, définit la démence comme : « Une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour retentir sur les activités de la vie. L'atteinte de la mémoire intéresse l'acquisition, le stockage et le rappel des nouvelles informations, les souvenirs anciens peuvent être également être oubliés de façon moindre. »⁸¹

Dans la 5^e édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ("*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*" ; DSM-V), publié par l'*American Psychiatric Association*,^{80,82} les troubles neurocognitifs sont classés en 2 sous-catégories : majeur et mineur. La différence entre un trouble léger et un trouble majeur tiendrait notamment à l'impact sur le fonctionnement autonome de la personne. La démence est regroupée dans la sous-catégorie « TNC majeur ». Dans cette nouvelle version, dont certains items demeurent l'objet de controverses, l'atteinte de la mémoire n'est plus un aspect essentiel pour arriver au diagnostic de TNC.⁸⁰

Le trouble cognitif léger, en anglais *mild cognitive impairment* (MCI), est un trouble caractérisé par la présence d'un déclin cognitif modéré à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs aspects de la cognition, mais ce déclin cognitif n'interfère pas avec l'autonomie dans la vie quotidienne. Certains chercheurs affirment que le MCI serait un état intermédiaire qui se situe sur un continuum entre le vieillissement cognitif normal et la démence (voir la Figure 3).⁸³ Une hétérogénéité existe entre ces individus étiquetés MCI. Les taux de conversion vers une MA diffèrent aussi selon les études. A titre d'exemple, une étude montre que plus de 50 % des personnes MCI progressent vers la MA dans les 5 ans.⁸⁴ Chez certaines personnes, il s'agit d'un stade précoce de la maladie, tandis que d'autres personnes expriment une forme bénigne de troubles cognitifs légers liée au processus de vieillissement normal et ne deviendront jamais démentes. Les derniers développements concernant les critères permettant de poser le diagnostic de la MA à un stade à un stade pré dementiel ont fait vaciller le concept de MCI.⁸⁵ Dans les critères du DSM-5, les troubles de la mémoire ne sont plus essentiels pour porter ce diagnostic de MCI.

L'auteur de la figure ci-dessous⁸⁶ suggère une relation entre l'évolution des performances cognitives et fonctionnelles et les événements neuropathologiques dans la transition de la « MA asymptomatique » à la « MA clinique », au travers des « troubles cognitifs légers liés à la MA ». (Figure 3)

Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer d'après Forlenza et coll. ⁸⁶



Il existerait un déclin cognitif donc progressif avec un continuum entre le stade MCI et les autres stades de la maladie.⁸³ Ce type de recherche suggère qu'une longue phase préclinique précède le diagnostic de démence. Des études indiquent que les troubles sur le plan cognitif seraient décelables dix ans avant le diagnostic de MA,⁸⁷ et que le processus neurodégénératif pourrait débuter 20 à 30 ans avant le début des symptômes cliniques.⁸⁸ Les mécanismes d'un dysfonctionnement cérébral se mettraient en place de nombreuses années avant le retentissement sur des activités de la vie quotidienne.^{6,77,89} Il existe donc une large fenêtre pour d'éventuelles stratégies visant la prévention du déclenchement de l'atteinte des fonctions cognitives ou le ralentissement de sa progression.

La prévention primaire du déclin cognitif est d'autant plus essentielle qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif efficace de la démence. En plus, la plupart des diagnostics de démence sont posés à un stade trop avancé de la maladie. Le diagnostic de tous les cas de démence n'est pas simple ou accessible pour tous,^{90,91} une grande proportion des cas de démence ne serait pas diagnostiquée.⁹²

Des recherches effectuées jusque récemment se sont pourtant pour la plupart intéressées à la phase ultime et pathologique du vieillissement cognitif (Figure 3). Une étude mondiale qui avait pour objectif d'évaluer l'effet de la réduction de la prévalence de certains facteurs de risque modifiable (diabète, HTA, obésité, tabagisme, sédentarité, dépression, faible scolarité) sur la prévalence de la MA indiquait que 28,2 % des cas de MA sont attribuables à ces facteurs de risque, soit 9,6 millions de cas dans le monde. Cette étude suggérait qu'une réduction de 10 % et de 20% de la prévalence de ces facteurs de risque se traduirait par une baisse respectivement de 8,3 % et de 15 % sur la prévalence mondiale de la MA d'ici 2050.⁹³

Il est important de souligner que, comme le cas du MCI, tous les individus avec un déclin cognitif accéléré ne progresseront pas nécessairement vers une démence. Différents facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition d'un fonctionnement cognitif sans pour autant que cela réponde aux critères actuels de la démence. L'approche développée dans cette thèse ne se limite donc pas à la phase ultime de la démence, mais se place plus en amont pour étudier le rôle des facteurs de risque, en particulier le rôle du DT2 et de ses traitements, dans le déclin cognitif au cours de la phase précoce du vieillissement. Le bénéfice d'un traitement du DT2 dans la prévention du déclin cognitif serait à démontrer dès lors que le rôle exact du DT2 est établi.

I.3. Diabète de type 2 : principaux repères

Le DT2 est une maladie fréquente. L'organisation mondiale de la santé (OMS) considère le DT2 comme un problème de santé publique, compte tenu de sa progression épidémique du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité.⁹⁴ Un certain nombre de complications (métaboliques et vasculaires) sont plus fréquentes chez les individus diabétiques de type 2 que chez les individus non diabétiques.⁹⁵ Ce sont ces complications qui font la gravité de la maladie. L'objet de notre recherche porte sur l'étude d'une complication neurologique du DT2, le déclin cognitif, décrite dans la littérature mais dont la réalité clinique n'est pas encore établie.

I.3.1. Epidémiologie du diabète de type 2

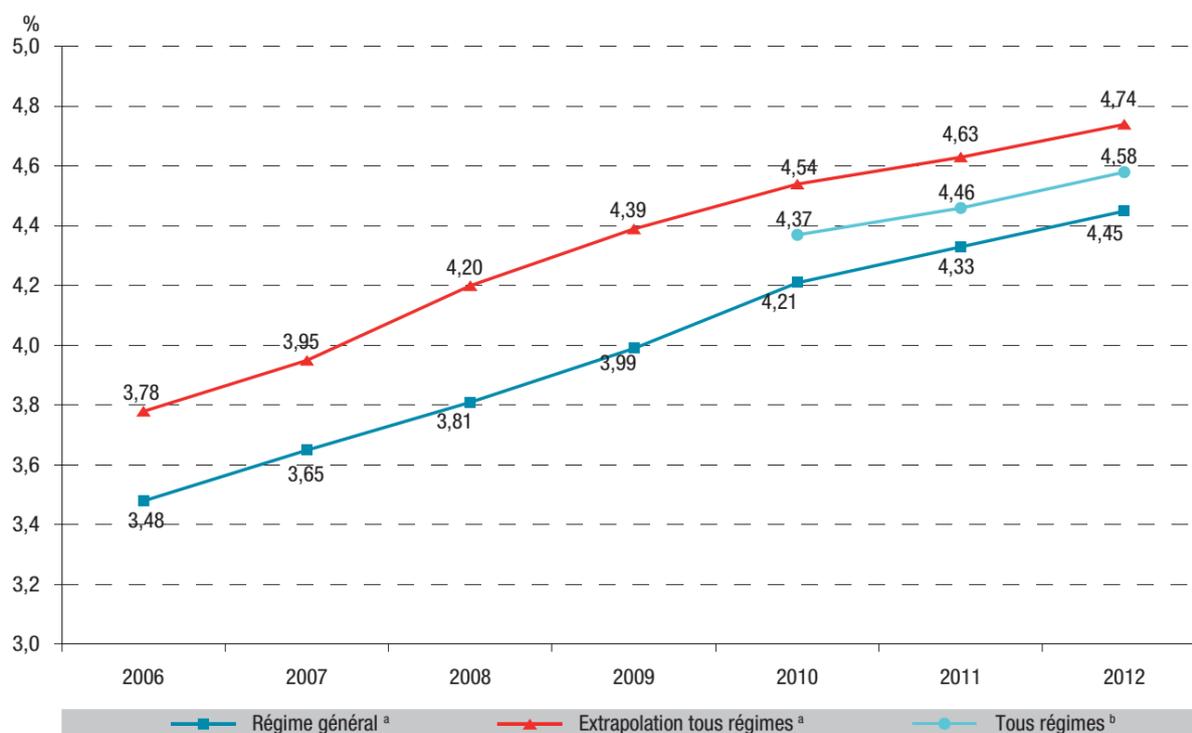
Tout d'abord, il faut souligner qu'il est difficile de recueillir des données épidémiologiques fiables concernant le DT2, car il évolue le plus souvent de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, et reste longtemps asymptomatique. Il n'est pas aisé de réaliser un dosage sanguin systématique sur de vastes échantillons représentatifs, pour évaluer de nombre de diabétiques de type 2 dans une population. Des données d'incidence sont par conséquent très rares, en dehors de quelques populations très particulières. Seules les données concernant la prévalence sont disponibles.

La prévalence mondiale du diabète (tous types confondus) a été estimée à environ 350 millions d'individus diabétiques en 2008.⁹⁶ Les patients diabétiques de type 2 représentent plus de 90 % de ce chiffre.⁹⁷ En tenant compte des possibles cas de DT2 non diagnostiqués, ce chiffre de prévalence du DT2 serait sous-estimé. La maladie se manifeste

généralement chez les individus adultes de plus de 40 ans. Cependant, le DT2 touche de plus en plus des individus plus jeunes.⁹⁸

En France, les données issues de la cohorte ObEpi dresse le profil des individus DT2 en 2014. Ces derniers représentent 5,5 % de la population adulte, l'âge moyen est 65,9 ans, 55 % sont des hommes, et l'IMC moyen dans la population DT2 est 29,9 kg/m².⁹⁹ L'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) a recensé plus de 3 millions d'individus traités pour un diabète en 2013.¹⁰⁰ Selon la figure suivante (Figure 4), une augmentation de la prévalence du diabète est observée depuis 2000, suivie d'un ralentissement de la progression de cette prévalence sur la période 2006-2009 avec un taux de croissance annuel moyen (TCAM) de 5,1 %) et sur la période 2009-2013, où le TCAM était de 2,4 % (Figure 4). Le même ralentissement est observé dans d'autres pays, notamment les Etats-Unis.¹⁰¹ Les prévisions effectuées à partir des données de l'INVS confirment les causes de l'évolution future de la prévalence du diabète. Cette augmentation de la prévalence future du DT2 dépendra de la croissance de la population, des changements de sa structure d'âge et l'évolution de la prévalence de l'obésité dans la population.¹⁰²

Figure 4 : Evolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement de 2006 à 2012, France (Source INVS)¹⁰⁰



^a Référence: Ricci P, Blotière P0, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau R, *et al.* Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? Bull Epidémiol Hebd. 2010;(42-43):425-31. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=506

^b Référence : Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(30-31):493-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html

Au Royaume-Uni, la prévalence moyenne du diabète est estimée à 6%.¹⁰³ Selon l'Association des Observatoires de santé publique, dans un rapport publié en 2013, environ 3,2 millions d'individus au Royaume-Uni avaient un diagnostic de diabète en 2013.¹⁰⁴ Le DT2 représente 90 % des cas de diabète.¹⁰⁵ En outre, les données de cette agence indiquent qu'il y a environ 630 000 personnes au Royaume-Uni qui souffrent de diabète mais n'ont pas été diagnostiqués.¹⁰⁴ En 2025, le nombre des individus atteints de diabète sera de cinq millions de personnes au Royaume-Uni, selon les projections basées sur le modèle de prévalence du diabète.¹⁰³

Concernant l'influence des facteurs de risque du DT2, les études évoquent l'influence de l'environnement et les facteurs génétiques. L'âge, l'obésité et le manque d'activité physique sont les principaux facteurs de risque du DT2.⁹⁶ L'influence du mode de vie dans la survenue du DT2 a été formellement démontrée par des études d'intervention randomisées et contrôlées.¹⁰⁶ Ces dernières confirment que le DT2 serait évitable par des modifications du style de vie, en particulier des mesures hygiéno-diététiques.¹⁰⁶ Parmi les autres facteurs de risques du DT2, on peut citer les antécédents familiaux de DT2, l'origine ethnique non caucasienne, les antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose, les antécédents de diabète transitoire, les antécédents de diabète gestationnel, une HTA, une dyslipidémie, et les syndromes des ovaires poly-kystiques.

I.3.2. Définition et critères diagnostiques du diabète de type 2

Le diabète se définit comme une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire une élévation du taux de glucose dans le sang. Le DT2 est la forme la plus fréquente du diabète et est caractérisée par deux types d'anomalies : altérations de l'insulinosécrétion et anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité). Une anomalie de fonctionnement des îlots de Langerhans est un prérequis du DT2 et le principal déterminant quantitatif de l'hyperglycémie.¹⁰⁷ Chez la majorité des patients diabétiques de type 2, tout particulièrement ceux qui sont obèses, l'insulino-résistance des tissus cibles (foie, muscles, tissu adipeux, myocarde) est un trait majeur de la maladie.¹⁰⁸ Le DT2 est une maladie multifactorielle. La sécrétion et l'action de l'insuline sont influencées par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui concourent à son développement et à son évolution.¹⁰⁹

I.3.2.1. Définition du diabète de type 2

Selon les critères proposés par l'OMS¹¹⁰ et les recommandations de la Haute Autorité de santé,¹¹¹ le diagnostic du DT2 peut être retenu devant :

- soit une glycémie (sur plasma veineux), après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ;
- soit la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- soit une glycémie (sur plasma veineux) 2 heures après une ingestion [test d'hyperglycémie provoquée orale (HPGO)] de 75 g de glucose supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l).

I.3.2.2. Définition du prédiabète

Le prédiabète est un terme qui fait référence à des taux de glucose sanguin qui sont au-dessus de la fourchette normale, mais ne sont pas assez élevés pour le diagnostic du DT2. Les troubles de la glycorégulation précédant le diabète : l'hyperglycémie modérée à jeun et la tolérance anormale au glucose sont des états intermédiaires de glycorégulation anormale qui existent entre le taux de glucose sanguin normal et le DT2 constituant un état prédiabétique.¹¹² Le prédiabète est asymptomatique et peut rester non diagnostiqué pendant plusieurs années.¹¹³ Le pré-diabète inclue deux entités cliniques : l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) et l'intolérance au glucose (IAG)

- L'HMJ à jeun est diagnostiquée avec une glycémie plasmatique à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/l¹¹⁰
- L'IAG est diagnostiquée avec une glycémie plasmatique à jeun < 7 mmol/l et une glycémie 2 heures après prise orale de 75 g de glucose $\geq 7,8$ mmol/l et < 11,1 mmol/l¹¹⁰

L'HMJ et l'IAG peuvent se produire comme conditions mutuellement exclusives, ou elles peuvent se produire en combinaison, c'est-à-dire une glycémie plasmatique à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/l et une G-2h POG $\geq 7,8$ mmol/l et < 11,1 mmol/l. Bien que toutes les personnes

pré-diabétiques ne progressent pas au diabète, leur risque de développer un diabète augmente significativement. Les personnes pré-diabétiques sont 5 à 15 fois plus susceptibles de développer un DT2 par rapport aux personnes dont la glycémie est normale.¹¹⁴

I.3.3. Prise en charge du diabète de type 2

I.3.3.1. Objectifs de la prise en charge

L'objectif de la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 est de réduire la morbi-mortalité associée à cette condition, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct et d'un contrôle des facteurs de risque associés.¹¹⁵

I.3.3.2. Prise en charge non médicamenteuse

La modification du mode vie et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2. Selon la Haute Autorité de la santé (HAS),¹¹⁶ la prise en charge initiale du diabète repose sur des recommandations en termes de mode de vie, essentiellement relatives au régime alimentaire et à une activité physique régulière afin de lutter contre l'obésité.

L'obésité, avec ou sans anomalies métaboliques, est un problème majeur chez le patient diabétique, qui est également à haut risque cardiovasculaire.¹¹⁷ L'application de mesures hygiéno-diététiques est systématique. Selon la HAS, les objectifs sont un IMC inférieur à 25, un tour de taille inférieur à 94 pour les hommes et inférieur à 80 cm pour les femmes.¹¹⁶ L'activité physique est un élément clé dans la prise en charge. Plusieurs méta-analyses ont démontré les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur l'équilibre glycémique des DT2, indépendamment de la nutrition et/ou de la perte de poids.^{118,119} De plus, il faut lutter contre la sédentarité, dont les effets délétères, notamment un risque

augmenté d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2, indépendamment du niveau d'activité physique, sont bien documentés.¹²⁰

Le tabagisme aggrave les complications du DT2.¹²¹ Lors de la prise en charge du DT2 chez les fumeurs, des informations sur les risques liés au tabagisme doivent être apportées, et un sevrage tabagique en fonction du niveau de dépendance et de la présence ou non d'un état anxio-dépressif doit être proposé.¹¹⁶ Si ces mesures non médicamenteuses ne suffisent pas, l'introduction d'un traitement pharmacologique est préconisée.

I.3.3.3. Prise en charge médicamenteuse

Les médicaments anti-hyperglycémiant ciblent un ou plusieurs des défauts physiopathologiques du DT2, ou modifient les processus physiologiques impliqués dans l'appétit, l'absorption ou l'excrétion des nutriments. Le médicament de référence est la metformine, mais elle est traditionnellement contre-indiquée chez les patients à risque d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique.¹¹⁵ Lorsque les antidiabétiques oraux (ADO) ne peuvent pas être utilisés, ou si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré un traitement par ADO bien conduit, l'insulinothérapie est recommandée, seule ou en adjonction avec les ADO. Enfin, tout traitement doit aussi minimiser les effets indésirables potentiels, en particulier le risque hypoglycémique. Les mesures hygiéno-diététiques sont poursuivies lors de la prise en charge du patient diabétique de type 2.

Le contrôle de la PA chez le diabétique est un enjeu majeur.¹²² Une récente méta-analyse indique que la baisse de la PAS chez les patients DT2 est associée à une diminution significative des complications macro- et micro-vasculaires.¹²² Le traitement du diabète associe donc les objectifs spécifiques sur la PA en cas d'HTA associée.¹²³ La HAS recommande un traitement antihypertenseur associé avec des objectifs tensionnels spécifiques (PA < à 130/80 mm Hg) pour le patient diabétique. En cas d'un bilan lipidique perturbé (taux

élevé de cholestérol et/ou de triglycérides), un traitement hypolipémiant (par une statine ou un fibrate) peut être associé.¹²⁴ Selon la HAS, les objectifs sur les lipides sont fixés en fonction des autres facteurs de risque additionnels, la durée d'évolution de la maladie ou la présence de microangiopathie. Le traitement devrait idéalement exercer des effets bénéfiques, tant sur le plan cardiovasculaire que sur l'obésité.¹²⁵

I.3.3.4. Suivi de la prise en charge

La mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'indicateur clé de l'équilibre du diabète caractérisé par une glycémie maintenue à un taux normal grâce à l'action des mesures de prise en charge. Elle est le reflet de la glycémie sur les derniers trois mois.¹²⁶ La HAS recommande cet indicateur qu'est l'HbA1c pour le suivi du patient diabétique.¹¹¹ L'association américaine du diabète (ADA), dans son document « Standards of Medical Care in Diabetes », recommande de diminuer l'HbA1c à moins de 7 % (< 53 mmol/mol) chez la plupart des individus diabétiques pour réduire l'incidence de la maladie micro-vasculaire.¹²⁷ Chez certains diabétiques avec une ancienneté du diabète courte, une longue espérance de vie, ou sans maladie cardiovasculaire significative, des cibles d'HbA1c plus strictes allant de 6,0 à 6,5 % peuvent être envisagées si cette cible peut être atteinte sans hypoglycémie significative ou tout autre effet indésirable du traitement.^{128,129} Cependant, chez des patients diabétiques avec des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, d'importantes comorbidités et chez ceux dont la cible est difficile à obtenir malgré une éducation thérapeutique, des conseils répétés et des doses efficaces de plusieurs agents anti-hyperglycémiant, y compris l'insuline, des objectifs d'HbA1c moins stricts allant de 7,5 à 8 % ou même légèrement plus élevés, sont appropriés.¹²⁸ Il est important de noter que ces recommandations ne tiennent pas compte de la difficulté de prédire l'espérance de vie d'un individu de manière précise.

I.4.4. Diabète de type 2 et complications

En cas d'absence de prise en charge optimale du DT2, cette pathologie est à l'origine de complications qui sont des causes majeures de mortalité. Le taux de mortalité est augmenté chez les individus atteints de DT2 par rapport aux individus non diabétiques. Les données de Framingham Heart Study¹³⁰ suggèrent que les individus de plus de 50 ans atteints de diabète vivraient sept à huit ans de moins que les non-diabétiques. L'impact du diabète sur la mortalité diminue avec l'âge, mais reste significatif, même après 85 ans¹³¹. Selon les estimations, il y aurait 3,2 millions de morts imputables au diabète par an dans le monde. Ce nombre devrait être multiplié par deux d'ici 2030. Les complications macro-vasculaires du diabète sont la principale cause de cette augmentation.¹³²

L'hyperglycémie chronique et la résistance à l'insuline jouent un rôle important dans le développement de complications micro-vasculaires (rénales, oculaires et nerveuses) et macro-vasculaires (accident vasculaire cérébral, cardiopathie et amputation).¹³³ Des études épidémiologiques ont bien établi que le mauvais contrôle glycémique, mesuré par le taux d'HbA1c, est associé à un risque accru de complications micro-vasculaires et cardiovasculaires.^{134,134-137} L'étude CREDIT (Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy), une étude observationnelle internationale réalisée en vie réelle dans une population de patients DT2 relativement jeunes, montre que chaque augmentation d'HbA1c de 1 % est significativement associée à une augmentation de 25 % du risque d'événements cardiovasculaires graves, de 31 % du risque de mortalité cardiovasculaire, et de 36 % du risque d'AVC.¹³⁸ Concernant les complications liées à la microangiopathie, le DT2 est la première cause de cécité acquise avant 65 ans¹³⁹, d'insuffisance rénale chronique¹⁴⁰ et d'amputation des membres.¹⁴¹

Les individus de plus de 65 ans constituent la majorité des diabétiques. Chez la personne âgée, le DT2 est un facteur de risque de fragilité et de dépendance.¹⁴² Une étude réalisée à partir des données de la cohorte *Health Aging and Bondy Composition (Health ABC)* confirme que le diabète est un facteur de risque de déclin fonctionnel moteur. Les résultats de l'étude *Health ABC* mettent en évidence une augmentation du risque d'atteinte fonctionnelle infra clinique chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques et une qualité musculaire diminuée chez les diabétiques, et d'autant plus s'il y a un mauvais contrôle de la glycémie ou une longue durée d'évolution de la maladie. Le DT2 est associé à une forte prévalence de l'incontinence urinaire, surtout chez la femme.¹⁴³ Le diabète est aussi un facteur de risque de dépression.¹⁴⁴

Les progrès réalisés dans la prise en charge et l'amélioration globale du niveau de contrôle glycémique chez les patients diabétiques font qu'il y a moins de complications aiguës mortelles, et plus de complications chroniques liées à la durée d'évolution du diabète. Ainsi, on assiste actuellement à l'apparition d'autres complications auparavant non prévalentes chez les diabétiques parce que les individus diabétiques vivent de plus en plus longtemps comme le reste de la population.¹⁴⁵ De plus en plus d'études laissent entendre que le DT2 influence le vieillissement cognitif. La problématique du lien entre le DT2 et le déclin cognitif au cours du vieillissement est développée dans le chapitre suivant.

1.4. Diabète de type 2 et déclin cognitif

1.4.1. Dysfonction cognitive chez les individus diabétiques de type 2

Les conséquences du DT2 sur le fonctionnement de nombreux organes sont bien connues, notamment sur la fonction rénale, le système cardiovasculaire, sur l'œil, ou encore sur le système nerveux périphérique.¹⁴⁶ Depuis plusieurs années, il y a de plus en plus de preuves dans la littérature pour étayer l'hypothèse d'une dysfonction cognitive chez les personnes atteintes de DT2.

Les premières travaux montrant la baisse des performances cognitives associée au DT2 datent de 1976.¹⁴⁷ Mais les études incluant un grand nombre d'individus ont été réalisées durant ces 30 dernières années. Les revues systématiques et les méta-analyses faites à partir des études longitudinales ont établi le rôle du diabète en tant que facteur de risque de démence.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ La dernière méta-analyse des études prospectives montre que les personnes atteintes de DT2 présentent 2,5 fois plus de risques de développer une démence vasculaire, 1,5 fois plus de risques de développer une MA, et 1,2 fois plus de risques de souffrir de troubles cognitifs légers.¹⁴⁸ Toutefois, de nombreux patients peuvent être affectés à la fois par une démence vasculaire et une démence de type Alzheimer.¹⁵¹

La démence n'est pas la seule complication potentielle du DT2, d'autant plus qu'elle survient à un âge très avancé. Un déclin cognitif accéléré ou d'autres troubles cognitifs légers peuvent se manifester plus tôt dans la vie. En effet, les études épidémiologiques montrent que le diabète peut influencer le processus du vieillissement cognitif dans sa phase précoce.¹⁵²⁻¹⁵⁸ Les personnes atteintes de DT2 ont de moindres performances cognitives et sont davantage à risque de déclin cognitif que les individus dépourvus de diabète du même âge, et ce, sans pour autant répondre aux critères actuels de démence.

1.4.2. Synthèse des résultats des études longitudinales

La question d'un déclin cognitif chez les personnes souffrant du DT2 a été abordée à de nombreuses reprises. Des études longitudinales s'accordent pour dire qu'il existe un déclin significatif des performances cognitives chez les individus diabétiques. L'objectif de ces études étant d'évaluer la relation, au cours du temps, entre le DT2 et la cognition. Ces études montrent que le DT2 est associé à des performances cognitives moins bonnes, comparativement aux individus sans diabète au début du suivi cognitif lors des analyses transversales.¹⁵⁹ Les résultats issus des analyses longitudinales montrent que la progression du déclin cognitif est significativement plus important chez les individus DT2 comparativement aux individus non diabétiques.⁴

Cependant, ces études sont souvent hétérogènes et, de ce fait, difficilement comparables : soit les moyens utilisés pour mesurer le déclin cognitif sont différentes, soit les aspects cognitifs évalués et des épreuves neuropsychologiques utilisées sont différents. Par ailleurs, toutes les études ne prennent pas en compte les facteurs de confusion, en particulier les facteurs de risque vasculaires ou la dépression, et cela peut conduire à un biais dans l'estimation de l'effet du facteur de risque étudié. La revue de la littérature de ces études ne permet donc pas d'apporter une conclusion certaine à cause de cette hétérogénéité méthodologique.⁴ Les aspects cognitifs les plus fréquemment évalués dans les études sont notamment la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives.¹⁵⁹ Globalement, un déclin aux tests d'évaluation globale des fonctions cognitives est retrouvé chez les individus diabétiques de type 2, par comparaison aux individus non diabétiques.⁴

La définition du DT2 pose un problème méthodologique dans les études épidémiologiques. Cette définition peut varier d'une étude à une autre. Dans quelques rares études, le diagnostic du diabète est encore établi à l'interrogatoire, ou encore sur la notion de

prise d'un traitement antidiabétique, plus rarement par la réalisation d'une glycémie. Même si les résultats des études dont l'exposition au DT2 est définie à partir des données auto-déclarées montrent les résultats similaires à ceux des études utilisant des mesures objectives pour la définition du DT2. Le recours à des définitions basées sur des mesures non objectives peut introduire un biais de classification, d'autant plus qu'une grande proportion des cas de DT2 ne serait pas diagnostiquée.¹⁶⁰⁻¹⁶³

1.4.3. Rôle des facteurs propres au diabète

1.4.3.1. Période d'exposition

Le DT2 est reconnu comme un facteur de risque de déclin cognitif, mais des interrogations persistent quant au rôle de la période d'exposition. L'impact du DT2 n'est pas le même tout au long de la vie. La période dite « mid-life » (autour de 50 ans) jouerait un rôle particulier. Des effets différentiels du DT2 sur le déclin cognitif existeraient chez les individus adultes d'âge moyen et chez les individus très âgés.¹⁶⁴ Comme nous l'avons fait remarquer précédemment à la page 13, des données de plusieurs études montrent que le risque de déclin cognitif est plus élevé quand certains facteurs de risque vasculaire, tels que l'obésité et l'HTA, surviennent à l'âge adulte.^{6,77,78}

Concernant le DT2, très peu de données existent sur l'association entre le DT2 diagnostiqué au milieu de la vie et le déclin cognitif. La plupart des études montrant l'effet du DT2 sur le vieillissement cognitif ont été menées chez les individus âgés.^{165,166} En général, ces études sont basées sur une population de 65 ans ou plus au début du suivi cognitif, avec des mesures de suivi pour mesurer l'incidence de la démence, certaines études suggérant que le diabète n'affecte pas la cognition avant la vieillesse.^{167,168} Ce type de recherche suggère que l'association entre les deux existe non pas parce que diabète est facteur de risque de déclin cognitif mais à cause des facteurs de risque qui sont également associés au diabète, comme l'HTA. Il existe de nombreux arguments en faveur de l'existence d'une longue phase préclinique précédant le diagnostic d'une démence,^{6,83} cela montre l'importance de disposer d'une longue période de suivi entre la mesure des facteurs de risque et la survenue de la démence.^{89,169,170}

Dans une revue, McCrimmon et coll.¹⁷¹ ont posé l'hypothèse que l'atteinte cognitive et cérébrale dans le diabète de type 2 pourrait intervenir très précocement. Selon les mêmes

auteurs, il n'est cependant pas évident de savoir si la détérioration s'effectue pendant une période critique, peut-être peu de temps après ou même avant le diagnostic du diabète ou de l'émergence de complications micro-vasculaires.¹⁷² Par ailleurs, quelques études récentes rapportent un déclin cognitif accéléré chez les diabétiques d'âge moyen.^{154,173,174} Toutes ces recherches réunies ensemble indiquent que l'association entre diabète et cognition ne se limite pas à l'âge très avancé, mais que cette association existe aussi au milieu de la vie.

1.4.3.2. Rôle de la durée du diabète

La durée et la sévérité du DT2 sont les principaux déterminants des complications du DT2. Cependant, l'effet de la durée du DT2 sur le déclin cognitif n'est pas suffisamment établi. Diverses études ont mis en évidence une association entre une plus grande ancienneté du diabète et des moindres performances cognitives. Une étude longitudinale prospective suggère que la dysfonction cognitive pourrait être associée au « nombre d'années de maladie » indépendamment du sexe et de l'obésité.¹⁷⁵ L'étude transversale à partir des données de la cohorte Whitehall II montre que les individus DT2 connus avaient de moins bonnes performances cognitives en comparaison aux individus DT2 nouvellement diagnostiqués. Une autre étude montre une corrélation entre les scores de sévérité du diabète et les scores cognitifs aux tests de mémoire et des fonctions exécutives.¹⁷⁶

1.4.3.3. Rôle de l'équilibre glycémique

La qualité de l'équilibre glycémique sur une période prolongée, qui est le facteur important pour la prévention des complications micro-vasculaires, est aussi important pour la prévention du déclin cognitif chez les individus diabétiques de type 2.¹⁷⁷ La majorité des études observationnelles et interventionnelles montrent que le mauvais équilibre glycémique, défini par une augmentation du taux d'HbA1c, est associé à de moindres performances cognitives et à un déclin cognitif accéléré.^{156,178-181} Toutes ces études suggèrent qu'un

meilleur contrôle glycémique (HbA1c) précoce et maintenu dans le temps est associé à des performances cognitives meilleures et à un moindre déclin des performances cognitives.

1.4.3.4. Rôle des médicaments antidiabétiques

Chez les patients DT2, les moyens pharmacologiques sont utilisés lorsque les modifications des habitudes alimentaires et l'activité physique ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre glycémique. L'effet propre de l'utilisation de traitements antidiabétiques sur le risque de déclin cognitif est une question importante pour la recherche. De nombreux éléments indiquent que, chez l'adulte, les médicaments antidiabétiques seraient bénéfiques pour la cognition,^{181,182} en diminuant notamment le risque de complications micro- et macro-vasculaires.¹⁸³ En revanche, les résultats d'études épidémiologiques au sujet du bénéfice sur la fonction cognitive apporté par l'utilisation des médicaments antidiabétiques se sont parfois révélés contradictoires.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ En plus, il existe un nombre limité d'études randomisées ou d'interventions portant sur l'impact spécifique des différents antidiabétiques oraux sur le déclin cognitif.¹⁸⁸

D'une manière générale, le but du traitement du DT2 est de prévenir ses complications potentielles. Ainsi, il est bien établi que l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de complication chronique liée au diabète, notamment la microangiopathie.^{183,189-191} Pour juger de l'action des différents traitements anti-hyperglycémiant, des études se basent sur des critères intermédiaires, tels que baisse de l'HbA1c, l'amélioration du bilan lipidique et/ou de la PA.¹⁹² Il reste cependant plus difficile de déterminer s'il existe un effet spécifique des différents antidiabétiques oraux (ADO) ou de l'équilibre glycémique strict sur le déclin cognitif. Etant donné que ces conséquences du diabète sur les fonctions cognitives sont redoutables pour la qualité de vie des patients, il est

essentiel de déterminer s'il existe une association entre certaines classes pharmacologiques d'ADO et un déclin cognitif moins accéléré.

En pratique clinique, l'intensification du traitement chez un diabétique a pour objectif principal un équilibre glycémique strict, quels que soient les moyens thérapeutiques utilisés, dans le but de réduire l'incidence des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires du diabète. Les arguments essentiels en faveur de cette attitude se basent sur les résultats de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Study).¹⁹¹ Les résultats de cette étude ont démontré le bénéfice du traitement intensif sur la réduction de la survenue de la microangiopathie du DT2, mais pas de bénéfice sur la survenue de la macroangiopathie. Le contrôle glycémique intensif permettrait de réduire fortement le risque de survenue de la microangiopathie diabétique et de stabiliser celle-ci, une fois qu'elle s'est constituée. Trois études récentes^{135,136,193} ont confirmé ces résultats et ont une fois de plus montré le rôle très limité d'un contrôle glycémique intensif sur la réduction des complications macro-vasculaires. Si le contrôle glycémique strict réduit la survenue des complications micro-vasculaires celui-ci aurait également d'autres effets bénéfiques notamment sur la cognition.

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications du diabète associé à l'utilisation des médicaments antidiabétiques.¹⁹⁴ La définition de l'hypoglycémie repose sur des critères biochimiques et cliniques : une glycémie inférieure à 0,06 mmol/l, associée à une symptomatologie évocatrice. Les patients atteints de diabète qui utilisent certains types de médicaments ont parfois des niveaux de glycémie très bas, que leur diabète soit bien ou mal contrôlé.¹⁹⁵ Les hypoglycémies sont plus fréquentes en cas d'insulinothérapie, mais souvent plus graves en raison de leur caractère prolongé chez les individus traités par sulfonylurées. Les hypoglycémies peuvent avoir des effets néfastes à long terme sur le cerveau. Leur responsabilité dans l'aggravation des troubles cognitifs est difficile à évaluer en raison de la

fréquence des hypoglycémies non ressenties et de la complexité du lien entre diabète et cognition. Toutefois, la répétition d'épisodes hypoglycémiques sévères semblent influencer sur le déclin cognitif.¹⁹⁶ L'intensification d'un traitement est associée à l'augmentation des événements hypoglycémiques.¹⁹² Les résultats des études récentes rappellent leur gravité et soulignent la nécessité de mettre davantage l'accent sur la réduction de l'incidence des événements hypoglycémiques chez les personnes atteintes de diabète.¹⁹⁷ Les individus âgés diabétiques et souffrant de troubles cognitifs ont un risque accru d'hypoglycémie associée, et peuvent être candidats à une réévaluation du traitement ou à une modification de médicaments contre le DT2.¹⁹⁷

1.4.3. Facteurs de confusion et médiateurs

Plusieurs facteurs de confusion et de médiation sont à prendre en compte pour étudier la relation entre DT2 et déclin cognitif. On sait que le DT2 et le déclin cognitif ont des facteurs de risque communs et que le DT2 est souvent associé à d'autres facteurs de risque pouvant retentir sur la cognition. Outre l'âge, qui est le principal facteur de confusion, les caractéristiques sociodémographiques (sexe, statut matrimonial, niveau d'études) et les comportements de santé (statut tabagique, consommation d'alcool, niveau d'activité physique, régime alimentaire) sont aussi considérés comme des facteurs de confusion potentiels.^{21,52,198}

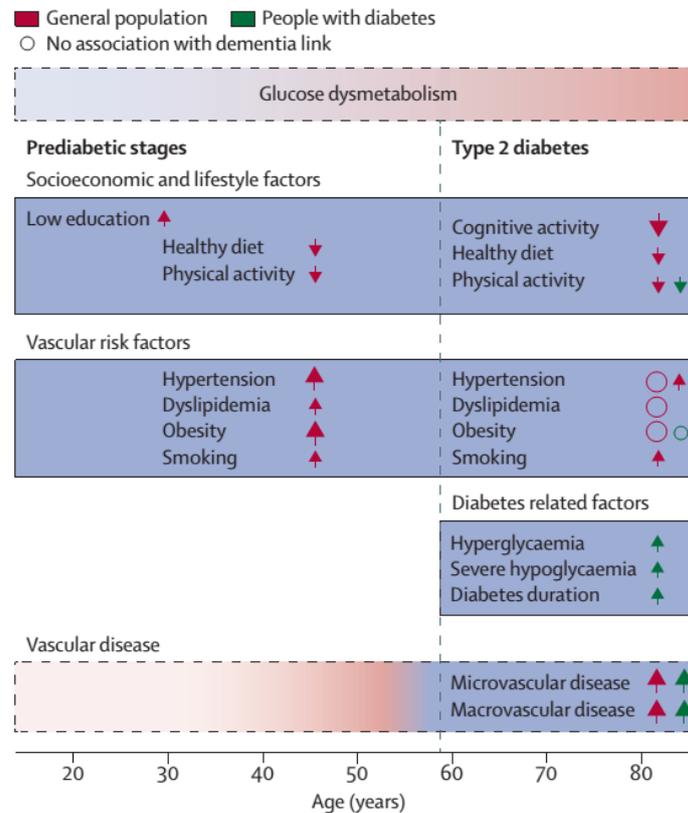
Il est bien établi que le DT2 est associé à de nombreuses comorbidités, de pathologies vasculaires (accidents vasculaires cérébraux, maladies coronariennes...) et de facteurs de risques vasculaires (obésité, HTA, niveau de cholestérol élevé) pouvant affecter les fonctions cognitives.^{154,199} Il est nécessaire de tenir compte de l'importance relative de ces facteurs, et interrelations entre les facteurs de risque vasculaire, pour évaluer l'effet propre du DT2 sur les fonctions cognitives. Outre les facteurs de risque vasculaire associés pouvant retentir sur la cognition, les troubles de l'humeur ne sont pas toujours pris en compte. La dépression est un

facteur de risque de démence en population générale et elle est associée à un risque supplémentaire de déclin cognitif chez les diabétiques.²⁰⁰ Les études sur l'association entre pathologies respiratoires et déclin cognitif ne sont pas nombreuses, mais les données disponibles s'accordent pour dire que le déclin cognitif est significativement accéléré chez les individus souffrant de pathologies respiratoires en comparaison aux individus indemnes de pathologies respiratoires.^{201,202}

La figure suivante (Figure 5), issue de l'article de Biessels et coll.¹⁷⁷, résume les données sur plusieurs autres facteurs de risque de déclin cognitif potentiellement modifiables retrouvés chez les personnes diabétiques (flèches vertes) et sans diabète (flèches rouges). Les facteurs de risque de déclin cognitif peuvent déjà être identifiés au milieu de la vie, même dans les états pré-diabétiques. Dans cette figure, les flèches ascendantes indiquent un risque accru de démence à un âge avancé, et les flèches descendantes une diminution de risque. La taille de tous les symboles indiquent le niveau de preuve. On peut noter un changement du niveau de risque avec l'âge, où certains facteurs sont associés à un risque accru lorsqu'ils sont présents au milieu de la vie, mais ne sont pas associés à un risque accru lorsqu'ils surviennent plus tard dans la vie.

Figure 5 : Facteurs de risque de déclin cognitif dans le diabète (d'après Biessels et coll

177)



I.4.4. Hypothèses physiopathologiques du déclin cognitif associé au diabète de type 2

Les mécanismes par lesquels le DT2 altère les fonctions cognitives sont encore mal connus, mais plusieurs hypothèses sont évoquées. Comme le suggère la figure 6 adapté à partir de l'article de Biessels et coll. , le déclin cognitif accéléré résulte vraisemblablement de l'intrication de multiples facteurs, impliquant à la fois des modifications métaboliques et vasculaires liées à l'hyperglycémie, mais également peut-être un déficit d'action de l'insuline au niveau du tissu cérébral et des anomalies dans la signalisation de l'insuline.¹⁵⁹

Des anomalies dans la glycorégulation sont impliquées dans plusieurs complications liées au DT2, y compris la rétinopathie²⁶² et la neuropathie périphérique.²⁶³ Un meilleur contrôle glycémique peut réduire l'incidence et la progression de ces complications.^{262,263} Pour d'autres complications du DT2, telles que la macroangiopathie, le rôle de la glycorégulation semble très limité.²⁶⁴

Le rôle de la glycorégulation dans les complications cérébrales et cognitives, en particulier chez les patients diabétiques de type 2, ne semble pas très clair. Le glucose et l'insuline pourraient directement affecter la structure et le fonctionnement du cerveau. Par exemple, des concentrations élevées de glucose peuvent conduire à l'accumulation de métabolites toxiques, l'épuisement des cofacteurs métaboliques importants, et au stress oxydatif, donnant lieu à un dysfonctionnement neuronal et à l'apoptose.²⁶⁴ L'hyperglycémie conduit à la formation de produits de glycation avancée (AGE) et de radicaux libres. Ces derniers vont entraîner la production de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance cellulaire et vasculaire, avec comme résultante des anomalies dans les capillaires cérébraux et l'altération du flux sanguin cérébral.^{265,266}

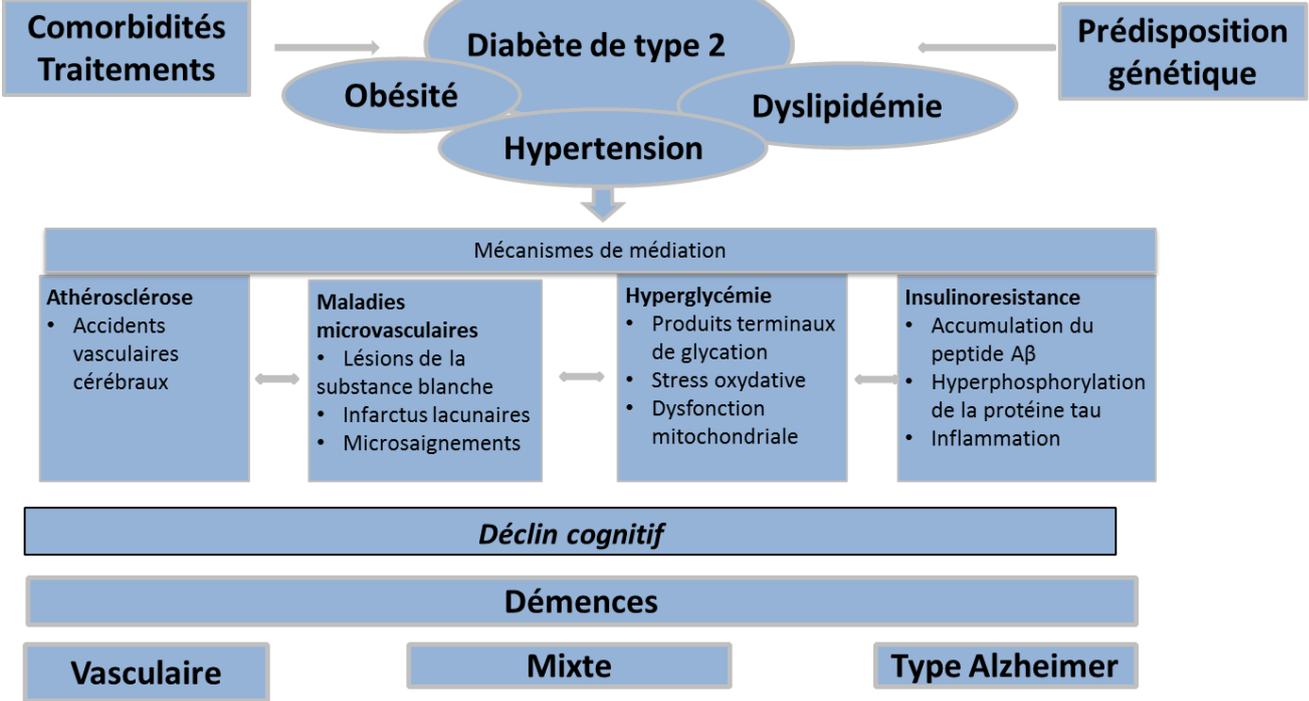
Les effets de l'insuline sur le cerveau sont complexes. Certaines études montrent que l'insuline peut améliorer les performances cognitives en modulant la plasticité synaptique, via la régulation de l'expression de plusieurs neurotransmetteurs, et en augmentant la disponibilité de glucose dans le cerveau,²⁶⁷ tandis que d'autres études montrent que l'insuline pourrait aussi interférer avec le métabolisme des protéines β amyloïde et tau, qui sont des protéines clés dans la pathogenèse de la MA.²⁶⁷

La physiopathologie du déclin cognitif associé au DT2 est probablement complexe. Les effets cognitifs de l'hyperglycémie sont difficiles à séparer de ceux liés à l'insulinorésistance. Dans le DT2, l'insulinorésistance est présente plusieurs années avant que

l'hyperglycémie n'apparaisse. Il semble donc que l'hyperglycémie et des anomalies dans la signalisation de l'insuline puissent donc être impliquées. Enfin, les épisodes d'hypoglycémie, observées chez les diabétiques, liées parfois aux traitements, pourraient accélérer les phénomènes lésionnels cérébraux.¹⁹⁶

Des études cliniques montrent par ailleurs une corrélation entre la présence de lésions cérébrales focales et la sévérité du déclin cognitif chez les patients diabétiques.²⁶⁸ Trois études ont comparé les imageries par résonance magnétique (IRM) des individus diabétiques et des individus témoins²⁶⁹⁻²⁷¹ Ces études ont mis en évidence un certain nombre d'anomalies chez les patients diabétiques, notamment une atrophie cérébrale globale, une diminution du volume de l'hippocampe, et des anomalies vasculaires (des images lacunaires et des hypersignaux de la substance blanche) pouvant traduire de petites lésions de la microcirculation.²⁶⁹⁻²⁷¹ Des études récentes indiquent aussi que les modifications structurelles du cerveau pourraient précéder les modifications fonctionnelles.²²⁴ Des études longitudinales confirment cette hypothèse en montrant un déclin cognitif et les modifications structurelles de certains régions du cerveau chez les individus diabétiques, en particulier lorsque les études concernent des individus suivis pendant une longue période.^{150,224,266,272-275}

Adapté à partir de **Biessels et al., Lancet Neurol. 2006**



I.5. Objectifs de la thèse

Comme nous l'avons vu précédemment, le vieillissement cognitif peut être influencé par de nombreux facteurs, qu'ils soient comportementaux, métaboliques ou d'origine vasculaire. Le travail qui fait l'objet de cette thèse s'attache à étudier plus particulièrement l'influence du DT2 et son traitement sur le déclin des performances cognitives, notamment du fait du vieillissement cognitif.

Le rôle des trois facteurs propres au diabète (durée du diabète, contrôle glycémique et traitement du diabète) a été abordé selon deux principaux aspects, qui seront étudiés et détaillés séparément dans les prochains chapitres :

- Une analyse de la cohorte Whitehall II portant sur l'étude transversale et longitudinale de la relation entre le DT2 et les performances cognitives. D'une part, l'étude la relation entre la durée du diabète (diabète nouveau versus diabète connu) et le déclin cognitif. D'autre part, l'analyse de la relation entre l'HbA1c (marqueur de contrôle glycémique) et le déclin cognitif.
- Une revue systématique et une méta-analyse des essais contrôlés randomisés portant sur l'étude de la relation entre l'utilisation des médicaments antidiabétiques, le traitement intensif du diabète, et son impact sur les performances cognitives.

CHAPITRE II : DIABETE DE TYPE 2 ET DECLIN COGNITIF – ETUDE WHITEHALL II

II.1. Rationnel et hypothèses

Le déclin cognitif à un âge avancé serait directement lié à l'exposition au risque glycémique à l'âge adulte notamment le niveau glycémique, la durée d'évolution du DT2, ou la qualité de l'équilibre glycémique. Notre hypothèse de travail principale est l'importance du déclin cognitif augmenterait avec l'exposition au risque glycémique (Hypothèse d'un effet dose-dépendant). Concernant la durée d'évolution, nous nous sommes demandé si une longue exposition à la maladie aurait de plus forts effets sur le déclin cognitif. Pour tester cette hypothèse, nous avons évalué le déclin cognitif chez les individus pré-diabétiques,²⁰³ ceux dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, et ceux dont le diabète ayant le DT2 depuis plusieurs années en comparaison aux individus dont la glycémie est normale (normoglycémiques). Nous avons testé la possibilité de cette relation dose-dépendant en étudiant le rôle de la durée d'évolution du DT2 (en nombre d'années). Concernant l'hypothèse testée selon laquelle le mauvais contrôle glycémique est un facteur de risque aggravant de déclin cognitif. Nous avons évalué l'association entre le taux d'HbA1c et le déclin cognitif selon le statut diabétique.

Nous avons effectué ce travail au sein d'une cohorte d'individus d'âge moyen, défini entre 45 et 70 ans, chez lesquels la démence est rare. La question posée est de déterminer si le DT2 déclaré au milieu de la vie conduit à un déclin cognitif accéléré. Comme pour l'HTA ou pour l'obésité, le facteur de risque le plus significatif serait peut-être d'avoir un DT2 déclaré au milieu de la vie, plutôt qu'un DT2 à un âge plus avancé.

II.2. Matériels et méthodes

II.2.1. Population de l'étude

Les données de cette étude proviennent de l'étude Whitehall II, une étude prospective de cohorte mise en place en tant que suivi de l'étude originale créée en 1960 à Londres.²⁰⁴ Initiée en 1985, l'étude Whitehall II avait pour objectif d'enquêter sur les raisons des différences de santé entre les groupes socio-économiques. Les participants de l'étude Whitehall II étaient tous des fonctionnaires âgés de 35 à 55 ans au début des évaluations cognitives et travaillaient dans les bureaux situés dans la rue du centre de Londres appelée Whitehall, siège de plusieurs ministères ; d'où le nom donné à l'étude originale.

Parmi les personnes invitées, 73 % (10 308 ; 6895 hommes et 3413 femmes) ont accepté de participer à l'étude. Par rapport aux participants, les personnes qui n'ont pas participé à l'étude (phase 1) avaient un risque double de mortalité. Le risque de mortalité toute cause ajustée sur l'âge et le sexe était de 2,3 avec intervalle de confiance entre 1,73 et 2,23.²⁰⁵ Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de *l'University College of London*, et chaque participant a donné un consentement éclairé et écrit.

II.2.2. Recueil des données

La première phase de l'étude a été initiée au cours de la période 1985-1988 (Table 1); elle comportait un examen clinique et un questionnaire auto-administré, qui sont depuis répétés régulièrement. Le questionnaire auto-administré a permis de recueillir des données générales sur les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques socioéconomiques, et les comportements de santé. Des informations précises sur les antécédents de conditions chroniques (coronaropathies, HTA, diabète, hyperlipidémie, accidents vasculaires cérébraux, maladies respiratoires) ont été collectées. Des informations sur

les médicaments consommés au moment de l'entretien, notamment les antidépresseurs et les hypolipémiants, ont été renseignées. L'identification a été faite à partir des boîtes et des prescriptions médicales, puis codée selon le référentiel pharmaceutique britannique.

Concernant les données cliniques, une prise de sang a permis de mesurer des paramètres biologiques (glycémie, hémoglobine glyquée, insuline, cholestérol total HDL et LDL, triglycéride...). Un examen physique a permis de recueillir les données anthropométriques (poids, taille, tour de hanche, tour de taille, impédancemétrie...) et des mesures de la PA systolique et diastolique, l'index de pression systolique. Une évaluation de la symptomatologie dépressive a été réalisée en utilisant l'échelle du *Center for Epidemiologic Studies Depression*, CES-D.

Les phases suivantes ont alterné un questionnaire envoyé par la poste seulement environ tous les deux ans (les phases 2 (1988-1990), 3 (1991-1994), 4 (1995-1996), 5 (1997-1999), 6 (2001), 7 (2002-2004), 8 (2006), et 9 (2007-2009)) et un examen clinique environ tous les cinq ans (phase 3 (1991-1994), 5 (1997-1999), 7 (2002-2004), et 9 (2007-2009)). Des évaluations des performances cognitives au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques ont été introduites à la phase 5 et ont été répétées aux phases 7 et 9.

II.2.2.1. Diagnostic du diabète de type 2

Des mesures pour le dépistage du DT2 ont été réalisées en 1991/93 et en 1997/99. Deux tests ont été effectués ; le test de glycémie à jeun et le test oral de tolérance deux heures après 75 g de glucose, à partir d'un échantillon de sang veineux prélevé après un jeûne minimum de cinq heures. Ces échantillons ont été prélevés dans des tubes Monovette fluorés et ensuite centrifugés sur place. Le dosage de la concentration plasmatique du glucose a été fait au moyen de la méthode utilisant la glucose oxydase.²⁰⁶

Nous avons utilisé les critères diagnostiques de l’OMS¹¹⁰ pour définir le DT2. Ces critères sont basés sur une glycémie à jeun supérieure ou égal 7 mmol/l ou plus, une glycémie 2 h après la prise de 75 g de glucose supérieure ou égale à 11,1 mmol/l. Ces critères nous ont permis de classer les participants en quatre catégories :

- **DT2 connu** : Ceux dont le diagnostic de diabète est connu depuis au moins l’examen clinique effectué en 1991/93 ou qui déclare un antécédent DT2 suite à un diagnostic fait par un médecin et/ou par une prise de médicaments antidiabétiques au moment de l’évaluation de 1997/99.
- **DT2 incident** : Ceux qui remplissent les critères diagnostiques à l’examen clinique en 1997/99 et sans antécédents de DT2.
- **Pré-diabète** : Ceux dont la glycémie à jeun est comprise entre 6,1 mmol/l et 7,0 mmol/l et dont la glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose est inférieure à 7,8 mmol/l, ou si leur glycémie à jeun est inférieure à 7,0 mmol/l et leur glycémie post-charge 2 h après la prise de 75 g de glucose est comprise entre 7,8 mmol/l et 11,1 mmol/l.
- **Normoglycémie** : Ceux dont la glycémie à jeun est inférieure à 6,1 mmol/l (catégorie de référence).

II.2.2.2. Evaluation du contrôle glycémique au cours du suivi

Le dosage de l’hémoglobine glyquée (fraction HbA1c) pour vérifier l’équilibre du diabète pendant la période de suivi a été effectué à deux reprises en 2002/04 et en 2007/09 à partir des échantillons de sang total EDTA par la méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLPH). La valeur biologique de l’HbA1c est le reflet de la glycémie d’un sujet sur les trois derniers mois. Elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance du patient diabétique.

Dans les analyses, la moyenne de deux valeurs mesurées au cours du suivi a été utilisée pour construire la variable contrôle glycémique.

II.2.2.3. Evaluation des fonctions cognitives

La mesure des fonctions cognitives s'est appuyée sur une batterie d'échelles validées dont la capacité à détecter le vieillissement cognitif chez les individus de notre population est déjà démontré.³⁴ Les évaluations ont eu lieu en 1997/99, en 2002/04 puis en 2007/09 (Figure 7). Dans cette étude, nous avons utilisé les données des 4 tests cognitifs. Pour passer l'examen, les participants sont regroupés par groupe de 4 à 6 personnes dans une salle et reçoivent un casque audio et un feuillet. Les participants complètent les tests en répondant sur le feuillet suivant les instructions qui leur sont diffusées à travers le casque. Deux examinateurs sont présents dans la salle pour s'assurer du bon déroulement de l'examen.

Cette évaluation comporte les tests cognitifs suivants.

- **Un test de mémoire verbale à court terme** : Ce test est constitué d'une liste de 20 mots de 2 ou 3 syllabes. Les participants entendent la liste des 20 mots avec 2 secondes d'intervalle entre chaque mot ; ils disposent ensuite de 2 minutes pour écrire le plus de mots dont ils se souviennent.
- **Un test de raisonnement par Alice Heim, Partie I (AH4-I)**²⁰⁷ : Ce test est composé d'une série de 65 questions, dont 32 sont des questions de raisonnement verbal et 33 de raisonnement mathématique de difficulté croissante. C'est un test de raisonnement inductif qui permet de mesurer la capacité à identifier des modèles et à déduire des règles. Les personnes ont 10 minutes pour répondre à un maximum de questions. Cette limitation de temps permet donc de mesurer la vitesse de raisonnement, car il est

difficile de répondre à toutes les questions durant le temps imparti. L'on sait déjà que les performances à ce test diminuent avec l'âge.

- **Deux tests de fluence verbale** ; un test de fluence phonémique et un test de fluence sémantique²⁰⁸ : Pour tester la verbale phonémique, les participants sont priés d'écrire le plus grand nombre de mots commençant par la lettre « s ». Pour tester la fluence sémantique, les participants sont priés d'écrire le plus nombre de noms d'animaux. Les participants ont une minute pour passer chacun de ces 2 tests.

Pour chacun de ces 4 tests cognitifs, un score est calculé, il s'agit du nombre de réponses correctes. Ainsi, le score de mémoire peut varier de 0 à 20 et celui de raisonnement de 0 à 65. Les scores de fluence verbale peuvent varier de 0 à 35 pour la fluence phonémique et de 0 à 36 pour la fluence sémantique. 35 et 36 représentent les scores maximum atteints dans la cohorte Whitehall II, respectivement pour les fluences phonémique et sémantique.

Ensuite, un score représentant la fonction cognitive globale pour les analyses présentées dans la présente étude a été calculé, en utilisant les scores obtenus à l'ensemble des 4 tests décrits précédemment. Séparément pour chaque test, les scores bruts ont d'abord été standardisés pour obtenir des Z-scores (moyenne=0, déviation standard (DS)=1) en utilisant les valeurs moyennes et écart-types des premières évaluations cognitives faites en 1997/99. Ensuite, la moyenne de Z-scores a été calculée pour obtenir le score cognitif global, qui a été ensuite standardisé pour avoir une moyenne égale 0 et une déviation standard égale à 1.

Les études montrent que les scores globaux construits de cette manière permettent de minimiser les problèmes causés par une erreur de mesure des tests individuels, et permettent la comparaison des résultats de diverses études lorsque les effets ne sont pas limités à un seul aspect cognitif.²⁰⁹ Pour tous les tests cognitifs, y compris le score cognitif global, des scores

standardisés ont été utilisés dans le modèle de régression, car cela permet de comparer des coefficients bêta de différents aspects cognitifs.

II.2.2.4. Covariables

Pour analyser le lien entre le DT2 et la cognition, il faut prendre en compte des facteurs de confusion et de médiation. Les covariables étudiées dans notre étude comprenaient les données sociodémographiques, les comportements de santé et les conditions chroniques.

Concernant les données sociodémographiques, l'âge a été étudié en continu ou en 2 classes de moins de 65 ans et de plus de 65 ans. Le sexe et le statut matrimonial (célibataire, divorcé, ou veuf, versus marié ou en concubinage) ont été étudiés en deux classes. Le niveau d'éducation a été étudié en trois classes : faible (n'ayant pas terminé les études secondaires), moyen (ayant terminé les études secondaires), et élevé (ayant un diplôme universitaire). La consommation de tabac a été étudiée en deux groupes (Fumeur actuel/ Non-fumeur ou Ex-fumeur). La consommation hebdomadaire d'alcool a été étudiée en trois classes : non buveur (zéro unité par semaine), buveur modéré (un à 21 verres chez les hommes et 14 verres chez la femme par semaine), gros buveur (supérieur à 21 verres chez les hommes et 14 chez les femmes par semaine). L'activité physique a été étudiée en deux classes : insuffisante ou suffisante, selon les recommandations de l'OMS,²¹⁰ évaluée au moyen d'un questionnaire en 20 items. La consommation de fruits et légumes a été étudiée en deux classes : pas quotidiennement versus une fois quotidiennement ou plus).

Les données sur les antécédents de maladies chroniques étaient basées sur les informations auto-rapportées sur le diagnostic donné par un médecin, puis corroborées dans les comptes rendus médicaux. Des antécédents de maladies coronariennes, d'accident vasculaire cérébral ont été colligés. L'HTA était définie par la prise de médicaments

antihypertenseurs ou par la mesure d'une PA systolique ≥ 140 et/ou d'une PA diastolique ≥ 90 mmHg. Le seuil retenu pour définir l'obésité répondait à la définition de l'OMS : il est de 30 kg/m^2 sur l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC est calculé à partir du poids et de la taille : poids (kg) /taille (m) X taille (m). Les dosages plasmatiques ont permis de mesurer les taux de cholestérol total. Les antécédents de maladies respiratoires, la prise de médicaments antidépresseurs, et la prise de médicaments hypolipémiants ont été relevés.

Table 1. Phase de collecte et données utilisées

| | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Phase 4 | Phase 5 | Phase 6 | Phase 7 | Phase 8 | Phase 9 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1985-88 | 1989-90 | 1991-93 | 1995-96 | 1997-99 | 2001 | 2003-04 | 2006 | 2007-09 |
| Âge (années) | 34-56 | 37-60 | 39-64 | 42-65 | 45-69 | 48-71 | 50-74 | 53-76 | 55-79 |
| N | 10308 | 8133 | 8637 | 8629 | 7830 | 7344 | 6967 | 7180 | |
| DIABETE DE TYPE 2 | | | | | | | | | |
| Antécédents de diabète de type 2 | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Mesures biologiques | | | | | | | | | |
| Glycémie à jeun et 2h post-charge | | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Hémoglobine glyquée | | | | | | | ✓ | | ✓ |
| FONCTIONS COGNITIVES | | | | | | | | | |
| Mémoire | | | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Raisonnement (AH4-I) | | | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Fluence phonémique | | | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Fluence sémantique | | | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| COVARIABLES | | | | | | | | | |
| Données sociodémographiques & socioéconomiques | | | | | | | | | |
| Sexe | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Statut matrimonial | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Niveau d'études | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Comportements de santé | | | | | | | | | |
| Tabagisme | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Consommation d'alcool | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Activité physique | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Questionnaire alimentaire | | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Mesures physiques | | | | | | | | | |
| Indice de masse corporelle | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Mesures biologiques | | | | | | | | | |
| Pression artérielle | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Cholestérol | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Pathologies chroniques | | | | | | | | | |
| Antécédents AVC, MCV, HTA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Pathologies respiratoires | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Médicaments | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |

II.2.3. Méthodologie statistique

II.2.3.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont porté sur 5653 individus. Les caractéristiques des participants selon le statut diabétique (répartis en quatre groupes) ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-2 pour les variables qualitatives et avec un test d'Anova pour les variables quantitatives, après avoir vérifié si leur distribution est gaussienne.

II.2.3.2. Analyses transversales

Des analyses transversales ont été réalisées pour tester les associations entre le statut diabétique et les performances cognitives mesurées au début du suivi cognitif en 1997/99 au moyen de régressions linéaires multivariées. Trois niveaux d'ajustement ont été réalisés. Le premier modèle comprenait un ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques. Le deuxième modèle avait un ajustement supplémentaire sur les comportements de santé. Le troisième modèle comprenait un autre ajustement supplémentaire sur les conditions chroniques.

II.2.3.3. Analyses longitudinales

Pour les analyses longitudinales, nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes pour examiner les associations entre le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif dans les dix ans (de 1997/99, de 2002/04, et de 2007/09). Ces modèles sont composés d'une partie fixe et d'une partie aléatoire.

Dans nos analyses, la partie fixe comprend le statut diabétique, les covariables, et les termes d'interaction entre le temps et toutes les variables introduites dans le modèle. L'interaction entre le temps et une variable représente l'effet de la variable sur le déclin

cognitif. L'introduction des interactions des covariables avec le temps permet l'ajustement sur des effets des covariables sur le déclin cognitif.

La partie aléatoire est propre à chaque sujet et permet aux individus d'avoir des différences de performances cognitives au début des évaluations cognitives et des différences au niveau du déclin cognitif au cours du suivi, étant donné que notre modèle incluait des effets aléatoires tant sur l'intercept que sur la pente.

Dans les analyses longitudinales, nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps. L'âge a d'abord été centré sur la médiane sur la base des données 1997/99. Le terme du temps a été divisé par dix pour que le coefficient associé avec un changement d'une unité de temps, qui représente un déclin cognitif sur dix ans, corresponde à la période de suivi de dix ans. Les analyses longitudinales ont été ajustées sur l'âge au début du suivi cognitif et sur toutes les covariables à partir des données de 1997/99. Trois niveaux d'ajustement ont été réalisés, comme dans les analyses transversales. La catégorie normoglycémie était désignée comme groupe de référence pour calculer les différences au niveau du déclin cognitif par rapport aux catégories du pré-diabète et du diabète.

Dans les analyses finales, le critère principal de l'étude reposait sur l'évaluation du déclin cognitif en fonction de la moyenne des taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée) enregistrés au cours du suivi. L'évaluation de la relation entre le taux d'HbA1c et le déclin cognitif en fonction de valeurs du statut diabétique a permis de vérifier les hypothèses concernant l'effet de l'équilibre glycémique sur le fonctionnement cognitif. Nous avons examiné si le mauvais équilibre glycémique, défini par l'HbA1c, était associé au déclin cognitif chez les individus normoglycémiques, pré-diabétiques, diabétiques nouvellement diagnostiqués, ou diabétiques connus. Nous avons d'abord étudié la distribution de la mesure de l'HbA1c dont la normalité a permis l'utilisation de cette donnée en continu (pour une

augmentation d'un pourcentage d'HbA1c) en tant que variable d'exposition. Les analyses ont été aussi faites au moyen des régressions linéaires mixtes avec un terme d'interaction entre le statut diabétique, l'HbA1c, et le temps de suivi pour étudier si une triple interaction entre l'HbA1c, le statut diabétique et le temps permettait de savoir si cette association différait entre les différents groupes du statut diabétique.

Les participants d'origine ethnique non caucasienne, dont le nombre était de 502, ont été exclus des analyses principales parce que le test d'interaction correspondant était significatif. L'effet du DT2 sur les fonctions cognitives était significativement plus grand dans ce sous-groupe (p d'interaction=0,0013). Aussi, la petite taille de ce groupe n'a pas permis la réalisation d'autres analyses.

Pour permettre la comparaison de l'effet du DT2 sur le déclin cognitif dans notre population avec les effets observés dans d'autres études, nous avons examiné l'effet du diabète en deux classes (Sans diabète ou avec un DT2) sur le déclin cognitif.

II.2.3.4. Analyses de sensibilité

Nous avons fait des analyses de sensibilité afin de tester la robustesse de nos résultats principaux. Ces analyses ont inclus des alternatives de définition ou catégorisation de certaines variables et un travail spécifique supplémentaire sur l'impact des données manquantes sur les résultats.

- **Impact de la définition de l'hypertension artérielle :** L'HTA peut produire des lésions de la substance blanche, et l'importance des lésions vasculaires cérébrales est corrélée au déclin cognitif. Pour tenir compte de l'importance des changements hémodynamiques pour le déclin cognitif, nous avons refait des analyses en remplaçant la variable « HTA » (utilisée dans les analyses principales comme dichotomique ;

HTA/ pas d'HTA) par deux variables continues « PA systolique » et « PA diastolique ». Dans les analyses principales, nous avons l'intention d'utiliser une variable pertinente sur le plan clinique, d'autant plus que l'HTA (évaluée de manière dichotomique) est un facteur de risque connu de déclin cognitif.

- **DT2 incident :** Pour évaluer l'impact des cas incidents de DT2 sur les résultats principaux, nous avons fait des analyses en excluant tous les participants qui sont devenus diabétiques au cours du suivi, en se basant sur des données recueillies en 2002/04 et en 2007/09.
- **Durée du diabète de type 2:** Pour évaluer l'effet de la durée du DT2 sur le déclin cognitif, nous avons fait une nouvelle catégorisation de variable de tous les cas de diabète en deux classes selon l'ancienneté du diagnostic ; diagnostic de diabète datant de moins d'un et demi versus diagnostic de diabète datant de plus d'un an et demi.
- **Age au moment du diagnostic du diabète :** Sur la base des données sur l'âge au moment du diagnostic et sur l'âge à l'évaluation clinique de 1997/99, nous avons examiné l'association entre l'âge au moment du diagnostic et le déclin cognitif.
- **Variation de l'exposition au cours du temps :** Pour prendre en compte la variation de l'exposition au cours du suivi, nous avons fait des analyses en introduisant dans les modèles les covariables dépendantes du temps.
- **Données manquantes :** Pour explorer l'impact des données manquantes sur les résultats des analyses principales, nous avons mis en œuvre l'imputation multiple par la méthode *Multivariate Imputation by Chained Equations* (MICE) en utilisant des données disponibles sur les variables d'exposition, les covariables et les variables à expliquer, afin d'obtenir une base plus complète de toutes les données au cours du suivi. Le but étant d'éviter les biais induit par la négligence des données manquantes.

Rappelons ici que certains individus se sont présentés à toutes les visites, certaines auraient manqué un ou deux visites tandis que les autres auraient été perdu de vue.

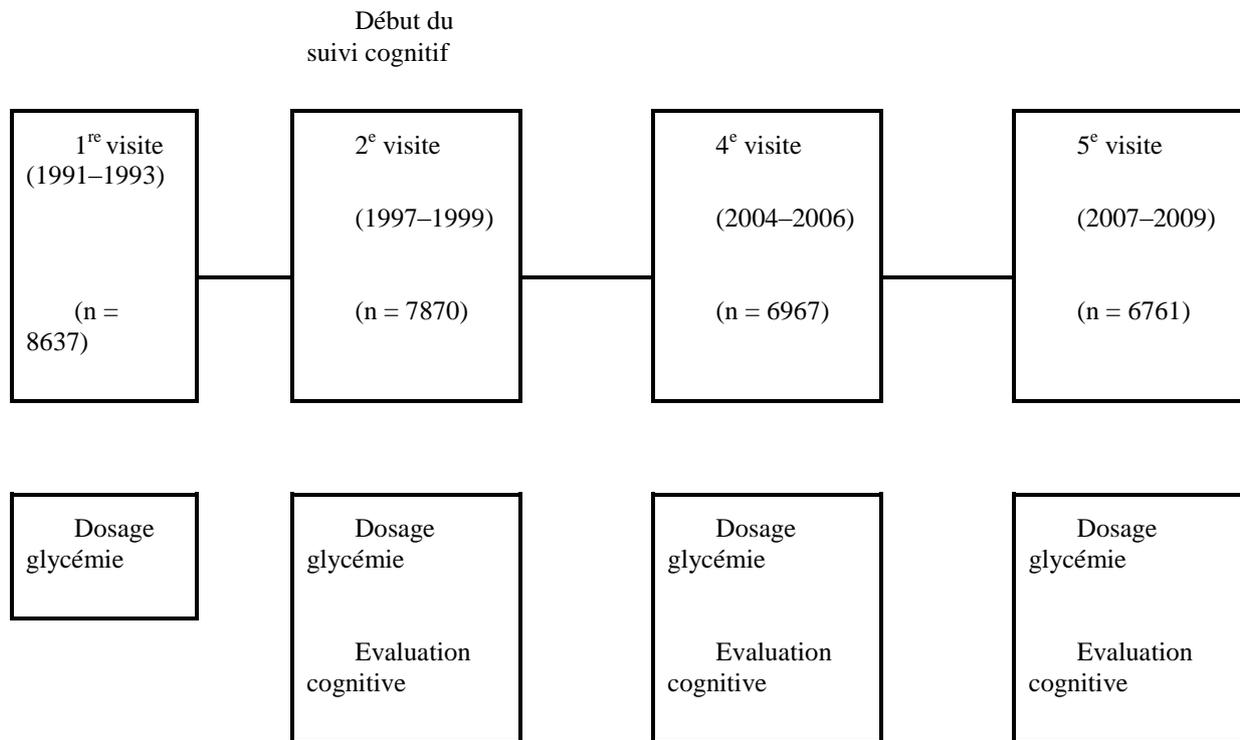
Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata dans sa version 12 pour Windows (Stata Corp, 2011). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 sur l'ensemble des analyses.

II.3. Résultats

II.3.1. Description de l'échantillon

Sur les 10 308 individus inclus lors de la mise en place de la cohorte Whitehall II en 1985/88, 8637 (84 %) individus étaient présents en 1991/93 lors des évaluations et tests de dépistage du DT2, et 7870 (76 %) individus étaient présents en 1997/99 au moment de la première vague de collecte de données sur la fonction cognitive. Pour l'analyse longitudinale, les données utilisées sont celles des participants présents à au moins une évaluation cognitive et pour qui nous avons des données sur le DT2 et les autres covariables, soit une cohorte de 5653 individus. Les individus ont été suivis pendant dix ans.

Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude Whitehall II



Concernant, les caractéristiques générales des participants au début du suivi cognitif en 1997/99, l'âge moyen des participants était de 54,4 ans (l'étendue interquartile (EI)= 50,3 – 60,3) à l'entrée de l'étude en 1997/99, 59,9 ans (55,8 – 65,7) en 2002/04, et 64,7 ans (60,8 – 70,6) en 2007/09. Aucune des analyses préliminaires ne mettait en évidence une différence entre les effets du DT2 sur la fonction cognitive, que ce soit en fonction du sexe (p d'interaction entre 0,15 et 0,97 selon le test cognitif) ou de l'âge (p d'interaction entre 0,39 et 0,77 selon le test cognitif). Par conséquent, nous avons combiné dans les analyses les hommes et les femmes et nous avons utilisé la variable âge en continu. Nos analyses étaient ajustées sur l'âge et le sexe.

II.3.2. Analyses transversales

II.3.2.1. Caractéristiques des participants au début du suivi cognitif en 1997/99 en fonction du statut diabétique

Par rapport aux individus normoglycémiques, les individus pré-diabétiques, les individus diabétiques nouvellement diagnostiqués ou les individus diabétiques connus étaient plus âgés ($p < 0,0001$), avec un taux de cholestérol total élevé ($p < 0,0001$), présentaient une HTA ($p < 0,0001$), avaient beaucoup d'antécédents d'accident ($p < 0,0001$), et consommaient plus de médicaments hypolipémiants ($p < 0,0001$). En revanche, nous n'avons pas retrouvé les associations entre le diabète et d'autres variables, comme le sexe, le statut matrimonial, le niveau d'études, la consommation d'alcool, le tabagisme, la consommation de fruits et légumes, les pathologies respiratoires, l'accident vasculaire cérébral, et la consommation de médicaments antidépresseurs. Les caractéristiques des participants selon le statut diabétique au début du suivi cognitif sont présentées dans la Table 2.

Table 2. Caractéristiques des participants au début du suivi cognitif en 1997/99 en fonction du statut diabétique

| | Normo glycémie | Pré-diabète ^a | DT2 nouveau | DT2 connu | p value |
|---|-----------------------|---------------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| | (n=4703) | (n=648) | (n=115) | (n=187) | |
| Age [M (DS)] | 55.1 (5.9) | 57.5 (6.1) | 59,0 (6.1) | 57.4 (6.3) | <0.0001 |
| Sexe (% Homme) | 3428 (73%) | 474 (73%) | 81 (70%) | 130 (70%) | 0.71 |
| Célibataire; divorcé ou veuf; % | 1106 (24%) | 146 (23%) | 32 (28%) | 47 (25%) | 0.61 |
| Faible niveau d'études; % | 2018 (43%) | 292 (45%) | 56 (49%) | 93 (50%) | 0.14 |
| Gros buveur [%] | 1270 (27%) | 195 (30%) | 26 (23%) | 52 (28%) | 0.26 |
| Fumeur actif; (%) | 482 (10%) | 48 (7%) | 12 (10%) | 14 (7%) | 0.10 |
| Activité physique insuffisante % | 3522 (75%) | 477 (74%) | 92 (80%) | 153 (82%) | 0.08 |
| Fruits/ Légumes < tous les jours; % | 1218 (26%) | 144 (22%) | 27 (23%) | 41 (22%) | 0.14 |
| Pathologies respiratoires | 351 (7%) | 43 (7%) | 6 (5%) | 20 (11%) | 0.23 |
| Cholestérol (mmol/l) | 5.91 (1.05) | 6.12 (1.06) | 6.12 (1.12) | 5.92 (1.03) | <0.0001 |
| Obésité (IMC ≥30 kg/m²); % | 561 (12%) | 124 (19%) | 20 (17%) | 43 (23%) | <0.0001 |
| Hypertension; % | 1134 (24%) | 257 (40%) | 53 (46%) | 88 (47%) | <0.0001 |
| AVC; % | 14 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (1%) | 2 (1%) | 0.17 |
| Coronaropathies; % | 240 (5%) | 44 (7%) | 14 (12%) | 21 (11%) | <0.0001 |
| Prise d'antidépresseurs; % | 129 (3%) | 12 (2%) | 5 (4%) | 5 (3%) | 0.39 |
| Prise d'hypolipémiants ; % | 122 (3%) | 22 (3%) | 9 (8%) | 14 (7%) | <0.0001 |

^a Pré-diabète mesuré par glycémie à jeun (5,6-6,9 mmol/l) ou glycémie 2h après une 75 g de glucose (7,8 -<11,1 mmol/l).

^b Plus de 21/14 verres par semaine selon homme/femme.

^c En dessous des recommandations de l'OMS.

Obésité définie par l'IMC ≥ 30 kg/m².

M : Moyenne; DS : Déviation Standard.

II.3.2.2. Association transversale entre le statut diabétique et les performances cognitives au début du suivi cognitif en 1997/99

Les analyses transversales ont porté sur 5183 individus pour lesquels l'on disposait des données complètes sur l'ensemble des tests cognitifs en 1997/99. (Table 3). Parmi ces 5183 individus, 606 (12 %) avaient un pré-diabète, 110 (2 %) avaient un DT2 nouvellement diagnostiqué, et 146 (3 %) avaient un DT2 connu. La table 3 développe la relation entre DT2 et performances cognitives.

Comparé aux individus normoglycémiques, les individus diabétiques de type 2 connu avaient des performances moins bonnes aux tests de raisonnement (DS = -0,16 ; IC 95 % entre -0,30 et -0,02) après ajustement sur toutes les covariables (Modèle 3 ; $p=0,023$). En revanche, les résultats d'association sur les autres tests cognitifs (y compris le score cognitif global) n'étaient pas significatifs.

Table 3. Association entre le statut diabétique et les performances cognitives en 1997/99 ; N= 5183^b

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Bêta (IC 95%) | Bêta (IC 95%) | Bêta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,05 (-0,13; 0,03) | -0,05 (-0,13; 0,03) | -0,04 (-0,13; 0,04) |
| DT2 nouveau | -0,09 (-0,27; 0,09) | -0,08 (-0,26; 0,10) | -0,07 (-0,25; 0,12) |
| DT2 connu | 0,01 (-0,15; 0,17) | 0,02 (-0,14; 0,17) | 0,03 (-0,13; 0,18) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,03 (-0,04; 0,10) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,03 (-0,04; 0,10) |
| DT2 nouveau | 0,05 (-0,12; 0,21) | 0,06 (-0,10; 0,22) | 0,07 (-0,09; 0,23) |
| DT2 connu | -0,19 (-0,33 -0,05) * | -0,18 (-0,32; -0,04)† | -0,16 (-0,30; -0,02)‡ |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,05 (-0,13; 0,03) | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,05 (-0,13; 0,03) |
| DT2 nouveau | -0,03 (-0,21; 0,15) | -0,02 (-0,20; 0,16) | -0,01 (-0,18; 0,17) |
| DT2 connu | -0,07 (-0,23; 0,08) | -0,07 (-0,23; 0,08) | -0,06 (-0,21; 0,10) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,03 (-0,11; 0,05) | -0,03 (-0,11; 0,05) | -0,03 (-0,11; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,09 (-0,26; 0,09) | -0,08 (-0,25; 0,10) | -0,07 (-0,24; 0,11) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,28; 0,02) | -0,12 (-0,27; 0,03) | -0,11 (-0,26; 0,04) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,03 (-0,11; 0,04) | -0,04 (-0,12; 0,03) | -0,03 (-0,10; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,22; 0,11) | -0,04 (-0,21; 0,12) | -0,02 (-0,19; 0,15) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,28; 0,01) | -0,12 (-0,26; 0,02) | -0,10 (-0,25; 0,04) |

^a Analyses transversales sur les participants ayant les données cognitives en 1997/99

^b Normoglycémie (N= 4321); Pré-diabète (N=606); DT2 (nouveau cas N=110 ; ancien cas N=146).

*p=0,008 ; †p=0,011 ; ‡p=0,023; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge ; le sexe ; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2 : Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool ; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3 : Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral ; l'HTA ; les maladies respiratoires ; le cholestérol total ; l'obésité ; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.3.3. Analyses longitudinales

II.3.3.1. Effet de l'âge sur le déclin cognitif

Pour tous les scores des domaines cognitifs, une association significative négative entre l'âge et le déclin cognitif a été observée. Une différence en âge de un an était associée à un déclin significatif des performances mnésiques (-0,39 DS ; IC 95% entre -0,049 DS - 0,035), à un déclin significatif des performances aux tests de raisonnement (-0,35 DS; IC 95% entre -0,039 et -0,030), à un déclin significatif des performances aux tests de la fluence phonémique (-0,36 DS; IC 95% entre -0,041 et -0,032), un déclin significatif des performances aux tests de la fluence sémantique (-0,40 DS; IC 95% entre -0,044 et -0,035), et à une diminution du score cognitif global (-0,50 ; IC 95% entre -0,054 et -0,046). Toutes les associations étaient significatives avec un $p < 0,001$.

II.3.3.2. Caractéristiques des individus inclus dans les analyses longitudinales

L'ensemble des données sur le DT2 et le déclin cognitif et les covariables a été obtenu et analysé chez 5653 personnes. Parmi celles-ci, 4073 (72%) avaient des données sur les tests cognitifs recueillies lors des 3 phases de collecte de données, 1000 (18%) avaient des données recueillies sur deux phases, et 580 (10%) avaient des données recueillies seulement sur une des trois phases.

Au total 2217 individus n'ont pas été inclus dans les analyses. Comparés aux individus non inclus dans les analyses longitudinales, les individus de cette étude étaient relativement plus jeunes avec une moyenne d'âge de 55,5 versus 57,1 ans pour ceux qui n'ont pas été inclus dans ces analyses, $p < 0,001$. Il y avait plus hommes dans notre étude; 73% chez les individus inclus dans l'analyse versus 61% chez les individus non inclus dans l'analyse, $p < 0,001$. Il y avait aussi plus d'individus avec un niveau d'études élevé, 1678 (30%)

individus inclus dans l'analyse versus 542 (24%) individus avec un diplôme universitaire chez les individus non inclus dans l'analyse, $p < 0,001$).

II.3.3.3. Association entre le statut diabétique (diabète de type 2 versus sans diabète) en 1997/99 et le déclin cognitif dans les dix ans suivants.

Nous avons d'abord testé l'association entre DT2 et déclin cognitif en utilisant une classification du diabète en variable binaire : individus diabétiques par rapport aux individus non diabétiques (normo-glycémie et pré-diabète). Les analyses sont décrites dans la Table 4. Un déclin cognitif significatif a été observé au test de raisonnement, de fluence phonémique et au score cognitif global chez les individus diabétiques comparés aux individus non diabétiques. Les effets observés étaient beaucoup plus importants, mais avec de larges intervalles de confiance, chez les individus d'origine ethnique non caucasienne.

La Table 5 décrit l'association entre le statut diabétique (DT2 versus Sans diabète) au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans.

Table 4. Association entre le statut diabétique (Diabète de type 2 versus Sans diabète) en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans^a ; N= 5653^b

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Bêta (IC 95%) | Bêta (IC 95%) | Bêta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.06 (-0.15; 0.04) | -0.06 (-0.15; 0.04) | -0.05 (-0.15; 0.04) |
| Raisonnement | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.07 (-0.14; -0.00)* | -0.07 (-0.14; -0.00)† | -0.07 (-0.14; -0.00)‡ |
| Fluence phonémique | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.10 (-0.18; -0.01)§ | -0.09 (-0.18; -0.01)¶ | -0.09 (-0.17; 0.00) |
| Fluence sémantique | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.02 (-0.11; 0.07) | -0.02 (-0.10; 0.07) | -0.02 (-0.11; 0.07) |
| Score cognitif global | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.08 (-0.16; -0.01)** | -0.09 (-0.16; -0.01)†† | -0.09 (-0.16; -0.02)‡‡ |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Sans diabète (N= 5351); DT2 (N=302). *p=0,048 ; †p=0,045 ; ‡p=0,038 ; §p=0,031 ;

¶p=0,037 ; ||p=0,049 ; **p=0,020 ; ††p=0,019 ; ‡‡p=0,017 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

Table 5. Association entre le statut diabétique (DT2 versus Sans diabète) au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans^a; N= 502^b (Participants d'origine ethnique non caucasienne).

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.12 (-0.33; 0.08) | -0.15 (-0.36; 0.05) | -0.15 (-0.36; 0.07) |
| Raisonnement | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | 0.04 (-0.10; 0.17) | 0.04 (-0.09; 0.18) | 0.04 (-0.10; 0.18) |
| Fluence phonémique | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.15 (-0.33; 0.04) | -0.16 (-0.35; 0.02) | -0.19 (-0.38; 0.00) |
| Fluence sémantique | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.02 (-0.20; 0.16) | -0.01 (-0.18; 0.17) | 0.01 (-0.18; 0.20) |
| Score cognitif global | | | |
| Sans diabète | réf | réf | réf |
| DT2 | -0.03 (-0.26; 0.20) | -0.04 (-0.28; 0.19) | -0.05 (-0.29; 0.19) |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Sans diabète (N= 409); DT2 (N=93). *p=0,048 ; †p=0,045 ; ‡p=0,038 ; §p=0,031 ;

¶p=0,037 ; ||p=0,049 ; **p=0,020 ; ††p=0,019 ; ‡‡p=0,017 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.3.3.4. Association entre statut diabétique (défini en quatre catégories) et déclin cognitif

Le déclin cognitif moyen sur 10 ans dans la catégorie de référence (individus normoglycémiques) est :

Dans le modèle 1, -0,29 DS (IC 95% entre -0,032 et -0,026) au test de mémoire, -0,34 DS (IC 95% entre -0,036 et -0,033) au test de raisonnement, -0,37 DS (IC 95% entre -0,039 et -0,034) au test de fluence phonémique, -0,34 DS (IC 95% entre -0,036 et -0,032) au test de fluence sémantique, -0,45 DS (IC 95% entre -0,047 et -0,043) au score cognitif global ($p < 0,001$ sur l'ensemble des tests).

Dans le modèle 2, -0,29 DS (IC 95% entre -0,032 et -0,026) au test de mémoire, -0,34 DS (IC 95% entre -0,036 et -0,033) au test de raisonnement, -0,37 DS (IC 95% entre -0,039 et -0,034) au test de fluence phonémique, -0,34 DS (IC 95% entre -0,036 et -0,032) au test de fluence sémantique, -0,45 DS (IC 95% entre -0,047 et -0,043) au score cognitif global ($p < 0,001$ sur l'ensemble des tests).

Dans le modèle 3, -0,29 DS (IC 95% entre -0,032 et -0,026) au test de mémoire, -0,34 DS (IC 95% entre -0,036 et -0,033) au test de raisonnement, -0,37 DS (IC 95% entre -0,039 et -0,034) au test de fluence phonémique, -0,34 DS (IC 95% entre -0,037 et -0,032) au test de fluence sémantique, -0,45 DS (IC 95% entre -0,047 et -0,043) au score cognitif global ($p < 0,001$ sur l'ensemble des tests).

La table 6 montre les analyses portant sur la relation entre le DT2 et le déclin cognitif. Comparativement aux individus normoglycémiques, le taux de déclin cognitif a été 45% plus important au test de mémoire chez les individus diabétiques de type 2 connus et de 29% plus important au test raisonnement, et 24% plus important sur le score cognitif global. Par rapport

au déclin cognitif dans la catégorie de référence, la différence de déclin sur une période de 10 ans était de -0,13 DS (IC 95% entre -0,26 et -0,00) au niveau de la mémoire, de -0,10 DS (IC 95% entre -0,19 et -0,01) au niveau du raisonnement, et de -0,11 DS (IC 95% entre -0,21 et -0,02) sur le score cognitif global. En revanche, aucune association significative entre le pré-diabète ou le diabète nouvellement diagnostiqué et le déclin cognitif.

Table 6. Association entre le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans; N= 5,653^b

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf ^z |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,07 (-0,09; 0,22) | 0,06 (-0,10; 0,21) | 0,06 (-0,10; 0,21) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,26; -0,01)* | -0,13 (-0,26; -0,00)† | -0,13 (-0,26; -0,00)‡ |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf ^z |
| Pré-diabète | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,03 (-0,07; 0,02) | -0,02 (-0,07; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,04 (-0,14; 0,06) | -0,04 (-0,15; 0,06) | -0,05 (-0,15; 0,06) |
| DT2 connu | -0,10 (-0,19; -0,01)§ | -0,10 (-0,18; -0,01)¶ | -0,10 (-0,19; -0,01) |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf ^z |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,04; 0,08) | 0,02 (-0,04; 0,07) | 0,02 (-0,04; 0,08) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,23; 0,04) | -0,10 (-0,24; 0,03) | -0,10 (-0,23; 0,04) |
| DT2 connu | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,08 (-0,20; 0,03) | -0,08 (-0,19; 0,03) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf ^z |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,16) | 0,03 (-0,11; 0,16) | 0,03 (-0,10; 0,16) |
| DT2 connu | -0,06 (-0,17; 0,05) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf ^z |
| Pré-diabète | -0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) |
| DT2 connu | -0,12 (-0,21; -0,02)** | -0,11 (-0,21; -0,02)†† | -0,11 (-0,21; -0,02)‡‡ |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4703); Pré-diabète (N=648) et DT2 (nouveau cas N=115; ancien cas; N=187). *p=0,039 ; †p=0,042 ; ‡p=0,046 ; §p=0,028 ; ¶p=0,028 ; ||p=0,026. **p=0,014 ; ††p=0,015 ; ‡‡p=0,014; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le tabagisme, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.3.3.5. Diabète de type 2 et vieillissement normal

Nous avons effectué des analyses pour comparer l'importance de l'effet du diabète sur le déclin cognitif par rapport à l'effet de l'âge sur le déclin cognitif. Notre hypothèse est que le diabète de type 2 ferait vieillir plus vite certaines fonctions cognitives des personnes diabétiques.

Sur le plan transversal, nous avons observé que le diabète de type 2 à l'inclusion dans l'étude était associée à de moins bonnes performances cognitives. L'effet du DT2 sur les performances cognitives au début du suivi cognitif, par rapport à l'effet de l'âge sur les performances cognitives normal des individus normoglycémiques dans cette étude, est équivalent à 4,6 années perdues prématurément dans le domaine du raisonnement.

Sur le plan longitudinal, les individus DT2 avait en moyenne un déclin cognitif plus important que les individus avec une glycémie normale, de 45 % au test de mémoire, de 29 % au test de raisonnement et de 24 % sur le score cognitif global. 45% de déclin supplémentaire au test de mémoire équivaut, par rapport au vieillissement normal, à un processus de vieillissement mnésique accéléré de 3,3 années chez les individus DT2. 29 % de déclin supplémentaire au test de raisonnement équivaut à 2,9 années de vieillissement accéléré sur le raisonnement chez les individus DT2. 10 % de déclin cognitif supplémentaire sur le score cognitif global équivaut à 2,2 ans de vieillissement sur le fonctionnement cognitif global des individus DT2.

II.3.3.6. Association entre contrôle glycémique et déclin cognitif

Nous avons évalué l'association entre le contrôle glycémique et le déclin cognitif en réalisant des analyses stratifiées selon le statut diabétique. Dans cette étude, les taux moyens d'HbA1c étaient plus élevées chez les individus diabétiques connus (6,84% ; DS=1,25) et plus faibles chez les individus normoglycémiques (5,40 % ; DS=0,40). Les individus diabétiques nouvellement diagnostiqués (6,27 % ; DS=1,10) et les individus avec un pré-diabète (5,71 % ; DS=0,65) avaient des valeurs intermédiaires.

Dans le modèle totalement ajusté, l'augmentation de 1% de la valeur d'HbA1c était associée à un déclin cognitif accéléré au niveau de la mémoire chez les individus diabétiques connus, et à un déclin du raisonnement accéléré chez les individus diabétiques nouvellement diagnostiqués ($p=0,028$) et chez les individus diabétiques connus (tendance ; $p=0,052$) (Table 7).

Table 7. Association entre le contrôle glycémique (augmentation de 1 % de l'HbA1c) et le déclin cognitif,^a en stratifiant sur le statut diabétique, (N=5160)^b

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | -0,02 (-0,09; 0,04) | -0,03 (-0,09; 0,03) | -0,02 (-0,08; 0,04) |
| Pré-diabète | -0,06 (-0,15; 0,04) | -0,05 (-0,15; 0,04) | -0,05 (-0,15; 0,04) |
| DT2 nouveau | -0,09 (-0,24; 0,06) | -0,09 (-0,23; 0,06) | -0,09 (-0,23; 0,06) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,23; -0,02)* | -0,12 (-0,23; -0,02)† | -0,12 (-0,22; -0,01)‡ |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | -0,02 (-0,06; 0,02) | -0,01 (-0,05; 0,03) | -0,02 (-0,06; 0,02) |
| Pré-diabète | -0,01 (-0,07; 0,06) | -0,00 (-0,07; 0,06) | 0,00 (-0,07; 0,06) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,20; -0,01)§ | -0,11 (-0,20; -0,01)¶ | -0,11 (-0,20; -0,01) |
| DT2 connu | -0,07 (-0,15; -0,00)** | -0,08 (-0,15; -0,00)†† | -0,07 (-0,15; 0,00) |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | -0,03 (-0,08; 0,03) | -0,02 (-0,07; 0,03) | -0,01 (-0,07; 0,04) |
| Pré-diabète | -0,07 (-0,15; 0,01) | -0,07 (-0,15; 0,02) | -0,06 (-0,14; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,06 (-0,19; 0,06) | -0,07 (-0,19; 0,06) | -0,07 (-0,19; 0,06) |
| DT2 connu | 0,01 (-0,09; 0,11) | 0,00 (-0,09; 0,10) | 0,01 (-0,09; 0,10) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | 0,01 (-0,04; 0,06) | 0,01 (-0,04; 0,07) | 0,01 (-0,04; 0,06) |
| Pré-diabète | 0,01 (-0,07; 0,09) | 0,01 (-0,07; 0,09) | 0,01 (-0,07; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,02 (-0,10; 0,15) | 0,02 (-0,11; 0,14) | 0,02 (-0,11; 0,14) |
| DT2 connu | -0,02 (-0,11; 0,08) | -0,02 (-0,11; 0,07) | -0,02 (-0,12; 0,07) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | -0,01 (-0,06; 0,03) | -0,01 (-0,05; 0,03) | -0,01 (-0,05; 0,03) |
| Pré-diabète | -0,05 (-0,11; 0,02) | -0,04 (-0,11; 0,02) | -0,04 (-0,11; 0,03) |
| DT2 nouveau | -0,08 (-0,18; 0,02) | -0,08 (-0,18; 0,02) | -0,08 (-0,18; 0,02) |
| DT2 connu | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,07 (-0,15; 0,01) | -0,06 (-0,14; 0,01) |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99, 2002/04, 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4336); Pré-diabète (N=572); DT2 (nouveau cas N=100, ancien cas; N=152).

. *p=0,020 ; †p=0,022 ; ‡=0,034 ; §p=0,034 : ¶p=0,027 : ||p=0,028 : **p=0,049 ; ††p=0,040 ;

IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge, le sexe, le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et la consommation de fruits et légumes),

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral, l'HTA, les maladies respiratoires, le cholestérol total, l'obésité, la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémians.

II.3.4. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué une série d'analyses de sensibilité dans le but d'évaluer la robustesse de nos résultats.

II.3.4.1. Pression artérielle systolique et diastolique (en variable continue)

La table 8 montre les analyses dans lesquelles nous avons ajusté dans le Modèle 3 sur la PA systolique et diastolique (en utilisant des variables en continu). Cet ajustement n'a pas montré d'effet, puisque les résultats étaient très proches des résultats initiaux avec un ajustement sur l'HTA en variable binaire (Table 6).

Table 8 : Association entre le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans; N= 5;653^b (Hypertension en variable continue dans le modèle 3).

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,07 (-0,09; 0,22) | 0,06 (-0,10; 0,21) | 0,05 (-0,11; 0,21) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,26; -0,01)* | -0,13 (-0,26; -0,00)† | -0,13 (-0,25; -0,00)‡ |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,03 (-0,07; 0,02) | -0,03 (-0,07; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,04 (-0,14; 0,06) | -0,04 (-0,15; 0,06) | -0,04 (-0,15; 0,06) |
| DT2 connu | -0,10 (-0,19; -0,01)§ | -0,10 (-0,18; -0,01)¶ | -0,10 (-0,19; -0,01) |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,04; 0,08) | 0,02 (-0,04; 0,07) | 0,02 (-0,04; 0,08) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,23; 0,04) | -0,10 (-0,24; 0,03) | -0,10 (-0,23; 0,04) |
| DT2 connu | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,08 (-0,20; 0,03) | -0,08 (-0,19; 0,03) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,16) | 0,03 (-0,11; 0,16) | 0,02 (-0,12; 0,15) |
| DT2 connu | -0,06 (-0,17; 0,05) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,06 (-0,17; 0,05) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,06 (-0,17; 0,02) |
| DT2 connu | -0,12 (-0,21; -0,02)** | -0,11 (-0,21; -0,02)†† | -0,12 (-0,21; -0,02)‡‡ |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4703); Pré-diabète (N=648) et DT2 (nouveau cas N=115; ancien cas; N=187). *p=0,039 ; †p=0,042. ‡p=0,046 ; §p=0,028 ; ¶p=0,028. ||p=0,027 ; **p=0,014 ; ††p=0,015 ; ‡‡p=0,014 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2 + Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.3.4.2. Prise en compte du diabète incident au cours du suivi

Nous avons effectué des analyses dans lesquelles des cas incidents diagnostiqués au cours du suivi aux phases 7 et 9 (Table 9) ont été retirés. Les résultats de ces analyses montrent les mêmes effets que les analyses initiales.

II.3.4.3. Prise en compte de la durée du DT2 (moins de 1,5 an versus 1,5 an ou plus)

Les analyses effectuées avec une classification du diabète selon la durée d'évolution en deux classes (de 0 à 1,5 an versus plus de 1,5 an) ont mis en évidence une augmentation du déclin cognitif chez les individus qui avaient une durée d'évolution de la maladie de plus de 1,5 an, comparés aux individus dont le diagnostic datait de moins de 1,5 an (Table 10).

Table 9. Association entre le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans (Des Nouveaux cas de diabète de type 2 diagnostiqués après 1997/99 ont été exclus des analyses)

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,06; 0,09) | 0,01 (-0,06; 0,09) | 0,01 (-0,06; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,07 (-0,09; 0,22) | 0,06 (-0,10; 0,21) | 0,06 (-0,10; 0,21) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,26; -0,01)* | -0,13 (-0,26; -0,00)† | -0,12 (-0,25; -0,00) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,01 (-0,06; 0,04) | -0,01 (-0,06; 0,04) | -0,01 (-0,06; 0,04) |
| DT2 nouveau | -0,04 (-0,14; 0,07) | -0,04 (-0,14; 0,06) | -0,05 (-0,15; 0,06) |
| DT2 connu | -0,10 (-0,18; -0,01)‡ | -0,10 (-0,18; -0,01)§ | -0,10 (-0,18; -0,01)¶ |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,03 (-0,04; 0,09) | 0,03 (-0,04; 0,09) | 0,03 (-0,03; 0,10) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,23; 0,04) | -0,10 (-0,24; 0,03) | 0,10 (-0,23; 0,04) |
| DT2 connu | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,08 (-0,19; 0,03) | -0,07 (-0,18; 0,04) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,06; 0,06) | 0,00 (-0,07; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,17) | 0,04 (-0,10; 0,17) | 0,03 (-0,11; 0,16) |
| DT2 connu | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,00 (-0,05; 0,06) | -0,00 (-0,05; 0,04) | -0,00 (-0,05; 0,06) |
| DT2 nouveau | -0,04 (-0,15; 0,07) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,06) |
| DT2 connu | -0,11 (-0,20; -0,02) | -0,11 (-0,20; -0,02)** | -0,11 (-0,20; -0,02)†† |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4622); Pré-diabète (N=544) et DT2(nouveau cas N=115; ancien cas; N=187) *p=0,042 ; †p=0,043 ; ‡p=0,030 ; §p=0,031 ; ¶p=0,032 ; ||p=0,016 ; **p=0,017 ; ††p=0,021 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2 + Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

Table 10. Association entre le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99 et le déclin cognitif sur 10 ans; N= 5;653^b (Durée d'évolution du diabète de type 2 en année)

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) |
| DT2 (< 1,5 an) | 0,05 (-0,09; 0,20) | 0,04 (-0,10; 0,19) | 0,04 (-0,10; 0,19) |
| DT2 (≥1,5 an) | -0,14 (-0,27; -0,00)* | -0,13 (-0,26; -0,00)† | -0,13 (-0,26; -0,00) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,03 (-0,07; 0,02) | -0,02 (-0,07; 0,02) |
| DT2 (< 1,5 an) | -0,04 (-0,14; 0,06) | -0,05 (-0,14; 0,05) | -0,05 (-0,15; 0,05) |
| DT2 (≥1,5 an) | -0,10 (-0,19; -0,01)‡ | -0,10 (-0,19; -0,01)§ | -0,10 (-0,19; -0,01)§ |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,04; 0,08) | 0,02 (-0,04; 0,07) | 0,02 (-0,04; 0,08) |
| DT2 (< 1,5 an) | -0,14 (-0,26; -0,01) | -0,14 (-0,27; -0,02)** | -0,14 (-0,26; -0,01)†† |
| DT2 (≥1,5 an) | -0,06 (-0,17; 0,06) | -0,05 (-0,16; 0,07) | -0,04 (-0,16; 0,08) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) | 0,00 (-0,05; 0,06) |
| DT2 (< 1,5 an) | 0,04 (-0,08; 0,17) | 0,04 (-0,09; 0,16) | 0,04 (-0,09; 0,16) |
| DT2 (≥1,5 an) | -0,07 (-0,19; 0,04) | -0,07 (-0,18; 0,05) | -0,07 (-0,18; 0,05) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) | 0,00 (-0,05; 0,05) |
| DT2 (< 1,5 an) | -0,06 (-0,16; 0,05) | -0,06 (-0,16; 0,04) | -0,06 (-0,17; 0,04) |
| DT2 (≥1,5 an) | -0,11 (-0,21; -0,01)‡‡ | -0,11 (-0,20; -0,01)§§ | -0,11 (-0,20; -0,01)¶¶ |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4703); Pré-diabète (N=648) et DT2(durée <1,5 an; N=134; durée≥1.5;

N=168). *p=0,042. †p=0,048 ; ‡p=0,036. §p=0,038 ; ¶p=0,034. ||p=0,035 ; **p=0,027 ;

††p=0,036 ; ‡‡p=0,026 ; §§p=0,029 ; ¶¶p=0,028 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.3.4.4. Variables dépendantes du temps

L'introduction de variables dépendantes du temps dans le modèle longitudinal montrait une augmentation des effets significatifs au niveau du test de raisonnement et du score cognitif global chez les individus diabétiques connus par rapport aux effets observés dans les analyses initiales. Les tables 11 et 12 montrent des analyses avec des covariables dépendantes du temps. La Table 11 montre la différence de déclin cognitif sur 10 ans selon le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99. La Table 12 montre l'association entre le contrôle glycémique (augmentation de 1 % de l'HbA1c), selon le statut diabétique, et déclin cognitif.

II.3.4.5. Imputation des données manquantes

Pour les analyses transversales, l'imputation des données manquantes a mis en évidence une augmentation de la significativité de l'association entre DT2 et performances cognitives (Table 13).

Pour les analyses longitudinales, les résultats issus des analyses utilisant des données imputées sont similaires à ceux des analyses longitudinales principales (Table 14).

Table 11. Différence de déclin cognitif sur 10 ans selon le statut diabétique au début du suivi cognitif en 1997/99; N= 5649^b (Covariables dépendantes du temps).

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,03 (-0,04; 0,10) |
| DT2 nouveau | 0,07 (-0,09; 0,22) | 0,06 (-0,10; 0,21) | 0,07 (-0,08; 0,23) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,26; -0,01) * | -0,12 (-0,25; 0,00) * | -0,12 (-0,24; 0,01) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,03 (-0,07; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,04 (-0,14; 0,06) | -0,04 (-0,15; 0,06) | -0,05 (-0,15; 0,05) |
| DT2 connu | -0,10 (-0,18; -0,01)† | -0,10 (-0,18; -0,01)‡ | -0,12 (-0,20; -0,03)§ |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,04; 0,08) | 0,02 (-0,04; 0,08) | 0,02 (-0,04; 0,08) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,23; 0,04) | -0,11 (-0,24; 0,03) | -0,09 (-0,22; 0,05) |
| DT2 connu | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,09 (-0,20; 0,03) | -0,08 (-0,19; 0,03) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,05; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,16) | 0,02 (-0,11; 0,15) | 0,03 (-0,10; 0,16) |
| DT2 connu | -0,06 (-0,17; 0,05) | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,06 (-0,17; 0,05) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,05) | 0,00 (-0,04; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,06 (-0,17; 0,05) | -0,04 (-0,15; 0,07) |
| DT2 connu | -0,11 (-0,21; -0,02)¶ | -0,11 (-0,20; -0,02) | -0,11 (-0,20;-0,02)** |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4718); Pré-diabète (N=660) et DT2(nouveau cas N=126; ancien cas; N=140). *p=0,039 ; †p=0,031 ; ‡p=0,030 ; §p=0,009 ; ¶p=0,015 ; ||p=0,016 ; **p=0,020 ; IC:

Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiant.

Table 12. Association entre contrôle glycémique (augmentation de 1 % de l'HbA1c), selon le statut diabétique, et déclin cognitif ^a; (N=5158) ^b (Covariables dépendantes du temps).

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | -0,02 (-0,08; 0,04) | -0,02 (-0,08; 0,04) | -0,00 (-0,07; 0,06) |
| Pré-diabète | -0,06 (-0,15; 0,04) | -0,05 (-0,15; 0,04) | -0,04 (-0,13; 0,06) |
| DT2 nouveau | -0,08 (-0,23; 0,07) | -0,07 (-0,22; 0,07) | -0,05 (-0,20; 0,10) |
| DT2 connu | -0,13 (-0,23; -0,02)* | -0,13 (-0,23; -0,02)† | -0,10 (-0,21; 0,01) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | -0,02 (-0,06; 0,02) | -0,01 (-0,05; 0,03) | -0,02 (-0,06; 0,02) |
| Pré-diabète | -0,01 (-0,07; 0,06) | -0,00 (-0,07; 0,06) | -0,01 (-0,07; 0,06) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,19; -0,01)‡ | -0,10 (-0,19; -0,01)§ | -0,11 (-0,20; -0,01)¶ |
| DT2 connu | -0,07 (-0,15; -0,00) | -0,08 (-0,15; -0,00) | -0,07 (-0,14; -0,00) |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | -0,02 (-0,08; 0,03) | -0,02 (-0,07; 0,03) | -0,02 (-0,07; 0,03) |
| Pré-diabète | -0,07 (-0,15; 0,02) | -0,06 (-0,15; 0,02) | -0,07 (-0,15; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,06 (-0,18; 0,07) | -0,05 (-0,18; 0,07) | -0,05 (-0,17; 0,07) |
| DT2 connu | 0,01 (-0,09; 0,11) | 0,01 (-0,09; 0,11) | 0,01 (-0,08; 0,11) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | 0,01 (-0,04; 0,06) | 0,02 (-0,04; 0,07) | 0,01 (-0,04; 0,06) |
| Pré-diabète | 0,01 (-0,07; 0,09) | 0,02 (-0,06; 0,10) | 0,01 (-0,07; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,15) | 0,03 (-0,09; 0,16) | 0,03 (-0,09; 0,15) |
| DT2 connu | -0,01 (-0,11; 0,08) | -0,02 (-0,11; 0,08) | -0,02 (-0,11; 0,08) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | -0,01 (-0,05; 0,03) | -0,01 (-0,05; 0,04) | -0,00 (-0,05; 0,04) |
| Pré-diabète | -0,05 (-0,11; 0,02) | -0,04 (-0,11; 0,03) | -0,04 (-0,10; 0,03) |
| DT2 nouveau | -0,07 (-0,18; 0,03) | -0,07 (-0,17; 0,03) | -0,06 (-0,16; 0,03) |
| DT2 connu | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,06 (-0,13; 0,02) |

^a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99; 2002/04; 2007/09.

^b Normoglycémie (N= 4336); Pré-diabète (N=572); DT2 (nouveau cas N=100; ancien cas; N=152).

*p=0,022 ; †p=0,020 ; ‡p=0,039. §p=0,038 ; ¶p=0,027 ; ||p=0,040 ; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes),

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

Table 13. Association transversale entre statut diabétique et performances cognitives au début du suivi cognitif (analyses transversales avec imputation multiple des données manquantes pour les mesures cognitives et les covariables)

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,05 (-0,13; 0,03) |
| DT2 nouveau | -0,08 (-0,26; 0,10) | -0,07 (-0,25; 0,11) | -0,06 (-0,24; 0,12) |
| DT2 connu | -0,05 (-0,20; 0,10) | -0,04 (-0,19; 0,11) | -0,03 (-0,18; 0,12) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,06; 0,09) | 0,01 (-0,06; 0,08) | 0,02 (-0,05; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,01 (-0,15; 0,17) | 0,02 (-0,13; 0,18) | 0,04 (-0,12; 0,20) |
| DT2 connu | -0,23 (-0,36; -0,10)* | -0,22 (-0,35; -0,09)† | -0,20 (-0,32; -0,07)‡ |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,06 (-0,14; 0,02) | -0,06 (-0,15; 0,01) | -0,06 (-0,14; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,22; 0,13) | -0,04 (-0,21; 0,14) | -0,02 (-0,19; 0,16) |
| DT2 connu | -0,11 (-0,25; 0,04) | -0,10 (-0,25; 0,04) | -0,08 (-0,22; 0,06) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,03 (-0,11; 0,04) | -0,04 (-0,12; 0,04) | -0,04 (-0,11; 0,04) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,28; 0,07) | -0,09 (-0,26; 0,08) | -0,08 (-0,25; 0,09) |
| DT2 connu | -0,17 (-0,31; -0,03)§ | -0,17 (-0,31; -0,03)¶ | -0,15 (-0,29; -0,01) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,04 (-0,12; 0,03) | -0,05 (-0,12; 0,02) | -0,05 (-0,11; 0,03) |
| DT2 nouveau | -0,07 (-0,24; 0,09) | -0,06 (-0,22; 0,10) | -0,04 (-0,20; 0,12) |
| DT2 connu | -0,18 (-0,31; -0,06)** | -0,18 (-0,31; -0,05)†† | -0,15 (-0,28; -0,02)‡‡ |

^a Analyses transversales; basées sur les données cognitives de 1997/99.

^b Normoglycémie (N= 4760); Pré-diabète (N=655) et DT2 (nouveau cas N=116; ancien cas N=192); *p=0,001 ; †p=0,001. ‡p=0,003 ; §p=0,015 ; ¶p=0,018 ; ||p=0,032 ; **p=0,005.

††p=0,007. ‡‡p=0,021; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

Table 14. Association entre statut diabétique au début du suivi cognitif et déclin cognitif sur 10 ans (analyses longitudinales avec imputation multiple des données manquantes pour les mesures cognitives et les covariables)

| | Modèle 1 | Modèle 2 | Modèle 3 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) | Beta (IC 95%) |
| Mémoire | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,02 (-0,04; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) | 0,02 (-0,05; 0,09) |
| DT2 nouveau | 0,04 (-0,11; 0,19) | 0,03 (-0,11; 0,19) | 0,04 (-0,12; 0,19) |
| DT2 connu | -0,11 (-0,23; 0,02) | -0,11 (-0,23; 0,02) | -0,10 (-0,23; 0,03) |
| Raisonnement | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,02 (-0,06; 0,03) | -0,02 (-0,06; 0,02) | -0,02 (-0,06; 0,02) |
| DT2 nouveau | -0,03 (-0,14; 0,07) | -0,04 (-0,14; 0,07) | -0,04 (-0,14; 0,06) |
| DT2 connu | -0,08 (-0,16; 0,00) | -0,08 (-0,16; 0,00) | -0,08 (-0,16; 0,01) |
| Fluence phonémique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,01 (-0,05; 0,07) | 0,01 (-0,05; 0,07) | 0,01 (-0,04; 0,07) |
| DT2 nouveau | -0,10 (-0,24; 0,04) | -0,10 (-0,24; 0,04) | -0,10 (-0,23; 0,04) |
| DT2 connu | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,09 (-0,20; 0,02) | -0,08 (-0,19; 0,03) |
| Fluence sémantique | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | 0,00 (-0,06; 0,06) | -0,00 (-0,06; 0,06) | 0,00 (-0,06; 0,06) |
| DT2 nouveau | 0,03 (-0,10; 0,16) | 0,03 (-0,10; 0,16) | 0,03 (-0,10; 0,16) |
| DT2 connu | -0,05 (-0,16; 0,05) | -0,05 (-0,16; 0,05) | -0,05 (-0,16; 0,06) |
| Score global | | | |
| Normoglycémie | réf | réf | réf |
| Pré-diabète | -0,00 (-0,05; 0,05) | -0,00 (-0,05; 0,04) | -0,00 (-0,05; 0,05) |
| DT2 nouveau | -0,05 (-0,16; 0,06) | -0,06 (-0,16; 0,05) | -0,06 (-0,17; 0,05) |
| DT2 connu | -0,11 (-0,19; -0,02)* | -0,11 (-0,19; -0,02)† | -0,10 (-0,19; -0,01)‡ |

a Analyses longitudinales; basées sur les données cognitives de 1997/99, 2002/04 et 2007/09.

b Normoglycémie (N= 4760); Pré-diabète (N=655) et DT2 (nouveau cas N=116; ancien cas N=192); 192 ; *p=0,017 ; †p=0,017 ; ‡p=0,024.; IC: Intervalle de confiance

Modèle 1: ajusté sur l'âge; le sexe; le statut matrimonial et le niveau d'études.

Modèle 2: Modèle 1 + Les comportements de santé (le statut tabagique, la consommation d'alcool; l'activité physique et la consommation de fruits et légumes).

Modèle 3: Modèle 2+ Les antécédents de maladies coronariennes et d'accident vasculaire cérébral; l'HTA; les maladies respiratoires; le cholestérol total; l'obésité; la prise d'antidépresseurs et la prise de médicaments hypolipémiants.

II.4. Discussion

Cette étude, dont l'objectif était d'explorer les relations entre le DT2 et le déclin cognitif chez les individus âgés entre 45 et 70 ans, met en évidence trois résultats importants. Premièrement, cette étude a confirmé les résultats des autres études qui montrent que le DT2 est un facteur de risque de déclin cognitif. Deuxièmement, nous avons montré que l'intensité du déclin cognitif semble augmenter avec la durée du DT2, ce qui évoque la possibilité d'une relation dose-réponse. Dans notre étude, seul le DT2 connu de longue date est associé à un déclin cognitif accéléré, alors que le diabète nouvellement diagnostiqué et le pré-diabète ne sont pas associés à un risque accru de déclin cognitif. Enfin, nos résultats montrent que, chez les individus diabétiques, ceux dont l'équilibre glycémique est mauvais ont un déclin cognitif plus accéléré. Ces résultats suggèrent qu'une plus longue exposition au DT2 contribue à aggraver le déclin cognitif et que l'amélioration de l'équilibre glycémique pourrait ralentir ce risque. Cette association entre DT2 et déclin cognitif était indépendante des caractéristiques sociodémographiques, des comportements de santé et des pathologies chroniques.

De nombreuses études s'accordent pour affirmer que le DT2 est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence.^{4,148} Certaines études suggèrent que le déclin cognitif accéléré n'est que l'affection des individus âgées diabétiques,⁴ l'hypothèse étant que le DT2 n'affecte pas la cognition avant la vieillesse.^{167,168} Cependant, les résultats de cette étude, dont l'âge moyen des participants aux moments des évaluations cognitives était de 54, 50, et 65 ans, montrent que le DT2 déclaré au milieu de la vie est associé à un déclin cognitif plus intense et que l'effet du DT2 sur le vieillissement cognitif est corrélé à la durée d'évolution de cette condition.

Les conclusions de cette étude concordent avec les résultats des études antérieures, qui suggèrent que le DT2 déclaré au milieu de la vie est un facteur de risque de démence.^{154,173,174,178,211,212} Ces résultats, ainsi que les nôtres, peuvent être interprétés comme montrant qu'une plus longue exposition au DT2 au milieu de la vie a des effets néfastes sur le fonctionnement cognitif. Une étude cas-témoin chez les individus âgées diabétiques de type 2 montre une association entre la durée et la sévérité du DT2 et les troubles cognitifs légers.²¹³ Une étude longitudinale, dans une population d'adulte âgée entre 40 et 83 ans au début du suivi cognitif avec un suivi de 12 ans,²¹⁴ confirme que l'intensité du déclin cognitif chez les individus avec un DT2 incident est intermédiaire entre celle des individus sans diabète et celle des individus déjà diabétiques de type 2 au départ de l'étude, mais dans cette étude, pas ce déclin n'était pas significativement différente du déclin cognitif observé chez individus sans diabète et de celui des individus diabétiques.

Même si les résultats de cette étude n'ont pas montré d'association entre le pré-diabète et le déclin cognitif accéléré, ils s'accordent avec ceux d'une étude précédente²¹⁵ menée chez les femmes âgées. D'autres recherches sont nécessaires sur ce sujet puisqu'une grande étude a mis en évidence une association entre l'élévation de la glycémie et l'augmentation du risque de démence chez les individus dont la glycémie se trouve au-dessous des seuils de diagnostic du diabète.²¹⁶

Il est très important de mentionner que tous les tests cognitifs utilisés dans cette étude ont démontré leur capacité à détecter le déclin cognitif lié à l'âge chez les individus adultes.³⁴ Dans cette étude, le DT2 connu était associé à un déclin cognitif accéléré dans la mémoire, le raisonnement, au score cognitif global. Bien qu'aucune association significative n'ait été évidente au départ de l'étude pour la mémoire, nous avons constaté une perte de 45 % des capacités de mémoire chez les individus diabétiques de type 2 connus, comparés aux

individus normoglycémiques. En outre, un mauvais équilibre glycémique est associé à un déclin accéléré de la mémoire et à une tendance au déclin accéléré du raisonnement. Ainsi, les diverses composantes des fonctions cognitives semblent être affectées par le DT2, comme le montrent les effets robustes obtenus sur le score cognitif global.

Concernant le rôle de l'équilibre glycémique, les résultats de cette étude confirment les données de la littérature, qui montrent qu'un mauvais contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques est associé à une baisse des performances cognitives et à un déclin cognitif accéléré.^{156,178-181} Cependant, quelques résultats contradictoires sont observés.²¹⁷ Bien que l'équilibre glycémique soit de manière cohérente prouvé et qu'il soit actuellement recommandé pour réduire la survenue de la plupart des complications liées au DT2, très peu d'études ont pu montrer l'effet bénéfique sur la cognition suite à l'amélioration de l'équilibre glycémique. Seules quelques études à court terme montrent un effet bénéfique de certains médicaments antidiabétiques sur la cognition, mais cela n'est pas encore été clairement démontré et confirmé dans les études à long terme.

Plusieurs mécanismes sont suggérés pour expliquer le déclin cognitif; des pathologies vasculaires en premier lieu. Le DT2 est à l'origine de complications macro-vasculaires et micro-vasculaires. D'une part, le diabète peut avoir un effet délétère direct sur le fonctionnement cognitif, et d'autre part, par le biais d'autres facteurs de risque qui sont souvent associés au DT2 tels que l'HTA, les dyslipidémies et l'obésité.²¹⁸ Des anomalies de la sécrétion de l'insuline au niveau du cerveau peuvent avoir un impact sur le vieillissement cérébral.²¹⁹

Des études montrent le lien entre la microangiopathie cérébrale et l'atteinte des fonctions cognitives. Ces études suggèrent que le déclin cognitif serait corrélé à l'importance des lésions constatées.²²⁰ Par ailleurs, plusieurs types de lésions hétérogènes responsables des

troubles cognitifs sont associés à une plus longue durée du DT2.²²¹ Ces lésions sont notamment les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus lacunaires, des lésions de la substance blanche, et l'atrophie cérébrale.²²² D'autres nombreux mécanismes par lesquels le diabète pourrait augmenter le risque de démence ont été étudiés, dont le stress oxydatif, les produits de glycation avancée (AGE) augmentés au cours du diabète, et les cytokines inflammatoires.¹⁷²

Les résultats de cette étude soulignent l'importance de l'impact de la durée d'évolution du DT2 sur le vieillissement cognitif, et suggèrent que les interventions précoces visant à prévenir le DT2 pourraient aussi avoir des effets bénéfiques sur la cognition. A titre d'exemple, un essai contrôlé randomisé (ECR) a montré qu'une intervention sur le mode de vie (alimentation équilibrée et activité physique régulière) chez les personnes présentant un pré-diabète ou une intolérance au glucose pourrait prévenir ou décaler dans le temps l'apparition d'un diabète²²³. Un autre ECR, un programme intensif portant sur la modification du mode de vie, a réduit le risque d'incidence du DT2 en comparaison de l'utilisation d'un médicament antidiabétique par metformine (58% [IC 95% 48-66] vs 31% [17-43]). Cependant, l'effet d'un équilibre glycémique strict chez les patients diabétiques reste toujours controversé. Dans l'essai ACCORD MIND,²²⁴ une intervention visant à réduire le taux d'HbA1c à moins de 6% chez les patients diabétiques est associé à un effet bénéfique sur le ralentissement de l'atrophie cérébrale, mais aucun effet sur le déclin cognitif n'est observé. En revanche, dans l'étude IDEATEL,¹⁸¹ une intervention visant à réduire d'HbA1c à moins de 7% montre une efficacité significativement supérieure à celle d'un traitement standard du DT2 en termes de réduction du taux de déclin cognitif. La prévention des complications micro-vasculaires chez les individus adultes souffrant d'un DT2 est fortement dépendante de l'équilibre glycémique, mais aucune preuve solide n'existe sur l'effet de la normalisation de la glycémie sur la prévention des complications macro-vasculaires et de la mortalité chez les

individus âgés souffrant d'un DT2 depuis très longtemps.²²⁵ L'exposition glycémique à long terme (marqueur de la gravité et de la sévérité de l'hyperglycémie) est un facteur important pour les complications micro-vasculaires,²²⁶ et est associé à un risque de déclin cognitif accéléré.

Le principal avantage de cette étude est l'âge des participants de l'étude. Nous avons étudié l'association entre le DT2 et le déclin cognitif dans une population relativement jeune. Plus de 90 % des participants de cette étude avaient moins de 65 ans lors de la première évaluation cognitive. Nous avons utilisé une définition du DT2 basée sur des mesures objectives de la glycémie en plus de la méthode par questionnaire utilisée dans certaines études. Les mesures répétées pour le diagnostic du DT2 avant le début de l'évaluation des fonctions cognitives nous ont permis de minimiser les biais de causalité inverse. La classification alternative du diabète selon la durée d'évolution a donné des résultats similaires. Nous avons pris en compte dans nos analyses plusieurs facteurs de confusion potentiels de la relation entre le DT2 et la cognition.

L'étude Whitehall II est une cohorte professionnelle dans laquelle les participants sont susceptibles d'être en bonne santé par rapport à la population générale, ce qui limite les possibilités d'une généralisation. Comme dans de nombreuses études observationnelles, les effets du diabète sur le déclin cognitif seraient sous-estimés, si on suppose que les scores cognitifs étaient plus faibles chez les non-participants. En raison d'un nombre faible des participants non blancs, notre hypothèse sur la durée d'évolution du DT2 n'a pas été testée dans ce groupe, par conséquent, il n'est pas certain que les résultats de cette étude puissent se généraliser sur ces groupes de populations.

II.5. Conclusion

Il est de plus en plus évident que la démence possède une longue phase préclinique, ce qui justifie la conduite des études pour examiner l'effet des facteurs de risque sur le déclin cognitif qui débiterait des années avant le diagnostic clinique de la démence.⁷⁷ Le DT2 à l'âge adulte est un facteur de risque d'atteinte des fonctions cognitives, soit via la voie vasculaire, soit via la voie hormonale. Les pathologies vasculaires sont probablement à la base de l'association entre le DT2 et la cognition. Le DT2 est un facteur de risque de pathologies vasculaires qui, à leur tour, sont liées à un risque accru de troubles cognitifs et de démence.

Cette étude confirme que, chez les individus diabétiques, les performances cognitives seraient moindres et que leur déclin serait plus important par rapport aux individus dont la glycémie est normale. Les résultats des analyses soutiennent l'hypothèse selon laquelle le risque de déclin cognitif accéléré chez les personnes atteintes d'un DT2 dépendrait de la durée d'évolution de la maladie et de la qualité du contrôle glycémique. Les forces de la présente étude sont la très bonne qualité des données. Les mesures objectives du DT2 ont été utilisées le DT2 à partir de 35 ans et les fonctions cognitives mesurées à partir de 55 ans. La batterie de tests cognitifs est large et ces tests ont récemment démontré leur capacité à détecter le déclin cognitif chez les personnes moins âgées, même de 45 à 49 ans.³⁴

Après confirmation, les résultats de cette étude suggéreraient que des mesures sur le long terme visant à améliorer la qualité du contrôle glycémique pourraient réduire le risque de déclin cognitif et réduire également le risque de démence.

CHAPITRE III : MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES ET FONCTIONS COGNITIVES : REVUE SYSTÉMATIQUE ET META-ANALYSE

III.1. Rationnel et hypothèses

Notre hypothèse principale de travail est que le déclin cognitif associé au DT2 peut être limité par l'utilisation de médicaments antihyperglycémifiants. Le premier objectif est de faire une revue systématique de la littérature des études sur l'association entre utilisation de médicaments antidiabétiques et fonction cognitive. Le deuxième objectif est de faire une méta-analyse des ECR dans le but de déterminer si le contrôle glycémique strict par rapport au contrôle glycémique standard était associé à un moindre déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2.

De nombreuses études observationnelles et interventionnelles ont été faites pour évaluer le bénéfice des médicaments antidiabétiques dans la prévention du déclin cognitif.¹⁸⁸ Ces études posent la question logique de savoir si la normalisation de la glycémie peut améliorer les fonctions cognitives. Certaines études observationnelles montrent une relation entre mauvais équilibre glycémique et déclin des fonctions cognitives.^{156,178-180,227} Ces études soulèvent l'hypothèse selon laquelle la réduction de l'HbA1c ou la prévention de son élévation peuvent apporter un bénéfice clinique sur le plan cognitif.

Les données sont discordantes d'une étude à l'autre quant au rôle protecteur de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques. Dans la revue systématique, nous ferons le point sur les données issues des ECR. L'hypothèse d'un effet bénéfique d'un contrôle glycémique strict par rapport à un contrôle glycémique classique chez les patients diabétiques de type 2 a été évalué dans quelques ECR,

cependant, la majorité d'entre elles ont abouti à des résultats négatifs. Les dernières études récentes rapportent que le contrôle glycémique strict versus le contrôle glycémique classique chez les personnes avec le DT2 n'a pas d'effet bénéfique sur le déclin cognitif. Par ailleurs, presque toutes ces études rapportent une augmentation du risque des hypoglycémies dans le groupe de traitement intensif. Des études montrent une association entre événements hypoglycémiques et baisse des fonctions cognitives.

Compte tenu de la nécessité de maintenir un meilleur fonctionnement cognitif chez les personnes atteintes de DT2 et l'augmentation des résultats contradictoires concernant l'effet du traitement du DT2 (intensité de traitement ou classes pharmacologiques) sur le déclin cognitif,¹⁵⁰ il nous a paru important de faire le point sur les stratégies de traitement du DT2, en particulier le traitement intensif, pouvant apporter un bénéfice sur le plan cognitif.

III.2. Méthodologie

II.2.1. Stratégie de recherche

Objectif n°1

La revue systématique a été réalisée par l'interrogation de la base de données Medline à travers le site Pubmed. Elle concerne toutes publications publiées jusqu'en septembre 2014 et est limitée aux publications en langue française ou anglaise. La sélection des références, au travers de l'interrogation de la base Medline, a été réalisée en utilisant, comme mots-clés, les termes suivants (en les traduisant en anglais) : (« MeSH headings and keywords ») : traitement du diabète (« diabetes treatment »), hypoglycémifiants oraux (« oral hypoglycemic agents »), agents anti-hyperglycémiques oraux (« oral antihyperglycemic agents »), oral antidiabetic drug (« antidiabétiques oraux »), insuline (« insulin »), cognition (« cognition »), fonction cognitive (« cognitive function »), déclin cognitif (« cognitive decline »). Nous avons, par ailleurs, interrogé les bases de données The cochrane Library, CINAHL, EMBASE, PsycInfo et consulté les sites Internet des organismes ainsi que les registres d'essais cliniques suivants : Répertoire ANSM et ClinicalTrials.gov, pour la dernière fois le 30 septembre 2014. Les méthodes d'élaboration de la revue systématique et la méta-analyse ont suivi les méthodes habituelles recommandées par le PRISMA Statement.²²⁸

Objectif n°2

Pour les articles de la méta-analyse, une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans les bases de données MEDLINE (via PubMed) et ALOIS ; le registre spécialisé du groupe Cochrane sur la démence. Les termes utilisés (« MeSH headings and keywords ») (en les traduisant en anglais) dans la base de données MEDLINE sont pour l'exposition : contrôle glycémique strict (« intensive glycaemic control »), et pour le critère de jugement :

cognition (« cognition »), déclin cognitif (« cognitive decline »), ou fonction cognitive (« cognitive function »). Dans la base de données ALOIS, nous avons recherché les interventions pharmacologiques chez les patients diabétiques. Nous avons effectué d'autres recherches dans les bases de données importantes, comme le registre central de Cochrane sur les essais cliniques (CENTRAL) et d'autres registres d'essais cliniques pour s'assurer d'une recherche aussi exhaustive que possible de toutes les études, publiées ou non publiées. Nous avons les références des études identifiées par les recherches précédentes pour rechercher d'autres études susceptibles d'être pertinentes. Les références bibliographiques des articles extraits ont été examinées afin d'identifier des études supplémentaires.

Notre sélection visait les essais contrôlés randomisés pour le traitement DT2 et dans lesquels les mesures de la fonction cognitive des participants ont été effectuées au cours du traitement. La sélection a été effectuée selon 4 critères (PICO) :

- **Population étudiée** : Les patients diagnostiqués par des critères reconnus comme ayant le DT2.
- **Intervention** : Stratégie de traitement du DT2 par un contrôle glycémique intensif.
- **Comparaison** (groupe de référence) : Contrôle glycémique standard selon les recommandations en vigueur concernant le traitement du DT2.
- « **Outcome** » ou critère de jugement : Déclin cognitif mesuré par des tests neuropsychologiques validés.

II.2.2. Extraction des données

Premièrement, l'analyse des articles de la revue systématique a été effectuée grâce à la réalisation d'une grille de lecture de synthèse générale, conçue avec les items suivants : auteur principal, année de publication, pays d'étude, durée de suivi, nombre de patients concernés, âge des patients, type de traitement dans le groupe intervention, type de traitement dans le

groupe témoin, batterie de tests cognitifs, résultats principaux ou effets indésirables, et ajustements.

Deuxièmement, nous avons sélectionné les ECR à inclure dans la méta-analyse, rassemblé les données des essais et évalué leur qualité. Dans certains cas, les auteurs des études ont été contactés afin d'obtenir des données supplémentaires. Les données jugées pertinentes ont été extraites de chaque étude. Les données extraites sont : le nombre de participants, la moyenne d'âge des participants, la durée du DT2, la proportion de personnes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires (MCV), la moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC), la cible d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) dans le groupe d'intervention, le taux moyen Hb1Ac atteint, la durée du suivi, le taux de déclin cognitif dans chaque groupe ou la différence des taux de déclin cognitif entre 2 groupes.

II.2.3. Evaluation de la qualité des données

L'évaluation de la qualité des études sélectionnées dans la méta-analyse a été déterminée et la validité interne évaluée à partir des critères de la collaboration Cochrane.²²⁹ L'outil Cochrane évaluant le risque de biais explore six domaines spécifiques : la génération de la séquence de randomisation, l'assignation secrète du traitement, l'aveugle, les données manquantes pour le critère de jugement, les résultats rapportés de façon sélective et les autres sources de biais. Pour chaque domaine, nous avons émis un jugement avec une des trois réponses possibles : oui (risque de biais faible), non (risque de biais élevé), ou « pas clair » (informations de l'article insuffisantes pour juger).

II.2.4. Analyses statistiques

Pour le premier objectif, nous avons d'abord recueilli des informations à partir des articles publiés, différentes études portant sur des traitements identiques, et nous avons groupé

les études selon le type de médicament utilisé dans le groupe intervention ou le groupe témoin. Des analyses devraient être effectuées pour comparer le type de médicament utilisé dans l'intervention par rapport à un médicament de référence utilisé dans le groupe témoin. Le critère de jugement étant le déclin cognitif évalué au cours de l'utilisation de ces traitements.

Pour le deuxième objectif, le critère de jugement principal était la différence sur l'évolution des scores cognitifs au cours du temps entre les 2 groupes de patients; ceux soumis à un contrôle glycémique strict et ceux traités de manière habituelle. Certaines études ont étudié les fonctions cognitives sous forme de variable continue et les résultats ont été présentés soit comme des coefficients bêta (en tant qu'expression de la différence des taux de déclin cognitif entre deux groupes), soit comme la moyenne du déclin cognitif dans chaque groupe. Ces études ont calculé le risque associé à une stratégie de traitement permettant de détecter un minimum de changements pertinents dans la cognition. Dans le cas où les auteurs ont rapporté un déclin cognitif comme une variable binaire, les données continues ont été demandées. Les analyses statistiques effectuées diffèrent également dans les études.

Pour surmonter le manque d'uniformité dans la publication des résultats et dans la méthodologie statistique utilisée, les différences standardisées des moyennes (DSM) ont été calculées. Les coefficients bêta ont été convertis en DSM. Les études dont les critères de jugement sont continus, tels que le déclin cognitif, mais qui utilisent des instruments de mesure différents ne peuvent être sommées que si l'on calcule la différence moyenne standardisée pour chaque étude. La différence moyenne standardisée est la différence absolue moyenne du score entre le groupe intervention et le groupe témoin divisée par la déviation standard de toutes les mesures selon l'instrument utilisé. Cependant, la DSM ne comporte pas de correction qui tienne compte des différences de direction de l'échelle. Le score au test cognitif peut augmenter ou diminuer à mesure que la performance cognitive baisse, selon

l'échelle utilisée. Pour certaines études à inclure dans la méta-analyse, il peut donc être nécessaire de multiplier la DSM par -1 afin que toutes les échelles aient la même direction. Le logiciel Review Manager (RevMan 5.3) a été utilisé pour la méta-analyse. Les données ont été combinées en utilisant une approche de pondération par l'inverse de la variance,²³⁰ ce qui signifie que l'effet de chaque étude est pondéré par l'inverse de la variance de cette étude. Ainsi, les essais de grandes tailles qui ont des petits écarts-types ont plus de poids que les petits essais, qui ont les plus gros écarts-types. Cette méthode réduit au minimum l'imprécision de l'estimation de l'effet poolé. Une technique de méta-analyse à effets aléatoires a été utilisée pour tenir compte d'une hétérogénéité entre études sur les caractéristiques des participants, le type d'intervention, le groupe témoin et la définition du critère de jugement. Pour résumer les résultats, le test d'hétérogénéité du khi deux dans toutes les études avec ses degrés de liberté et la valeur p associée ; la statistique I^2 pour mesurer la proportion de l'hétérogénéité dans les études²³¹ et le test d'effet global (la statistique z avec la valeur de p associée) ont été fournis.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour explorer l'impact du niveau d'Hb1Ac désigné comme cible dans le groupe d'intervention. En se basant sur les recommandations actuelles, nous avons réparti les études sélectionnées dans deux groupes et comparé les essais dont la cible d'HbA1c dans le groupe intervention était inférieure à 7 % avec les essais pour lesquels la cible était de 7 % ou plus.

III.3. Résultats

III.3.1. Effet de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif

Notre recherche documentaire a recensé 18 essais comparatifs randomisés dont l'utilisation des médicaments antidiabétiques et la fonction cognitive ont été évaluées au cours du traitement. Dans tous les essais, le critère d'évaluation a été l'évolution moyenne du déclin cognitif. Certains médicaments antidiabétiques seraient bénéfiques à court terme pour le fonctionnement cognitif. Six essais ont eu des résultats convergents. Après une période de suivi comprise entre six semaines et à 5 ans, une stabilisation ou une amélioration, ou une moindre aggravation du déclin cognitif ont été observées chez les patients traités par un traitement intensif versus le traitement habituel,^{181,232} ou par un traitement par metformine associé à un glitazone,¹⁸² ou par un traitement par sulfonylurée versus placebo,²³³ un traitement par un analogue du GLP-1,²³⁴ et un traitement par insuline versus glitazone.²³⁵ Les douze autres essais n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur l'évolution des scores aux tests cognitifs entre les différents groupes de traitement par des médicaments antidiabétiques.

Compté tenu de l'hétérogénéité concernant les populations étudiées, l'âge, les tests utilisés, les différents aspects cognitifs évalués et surtout le type de médicament utilisé dans chaque essai, il n'a pas été possible de faire une méta-analyse des articles sélectionnés.

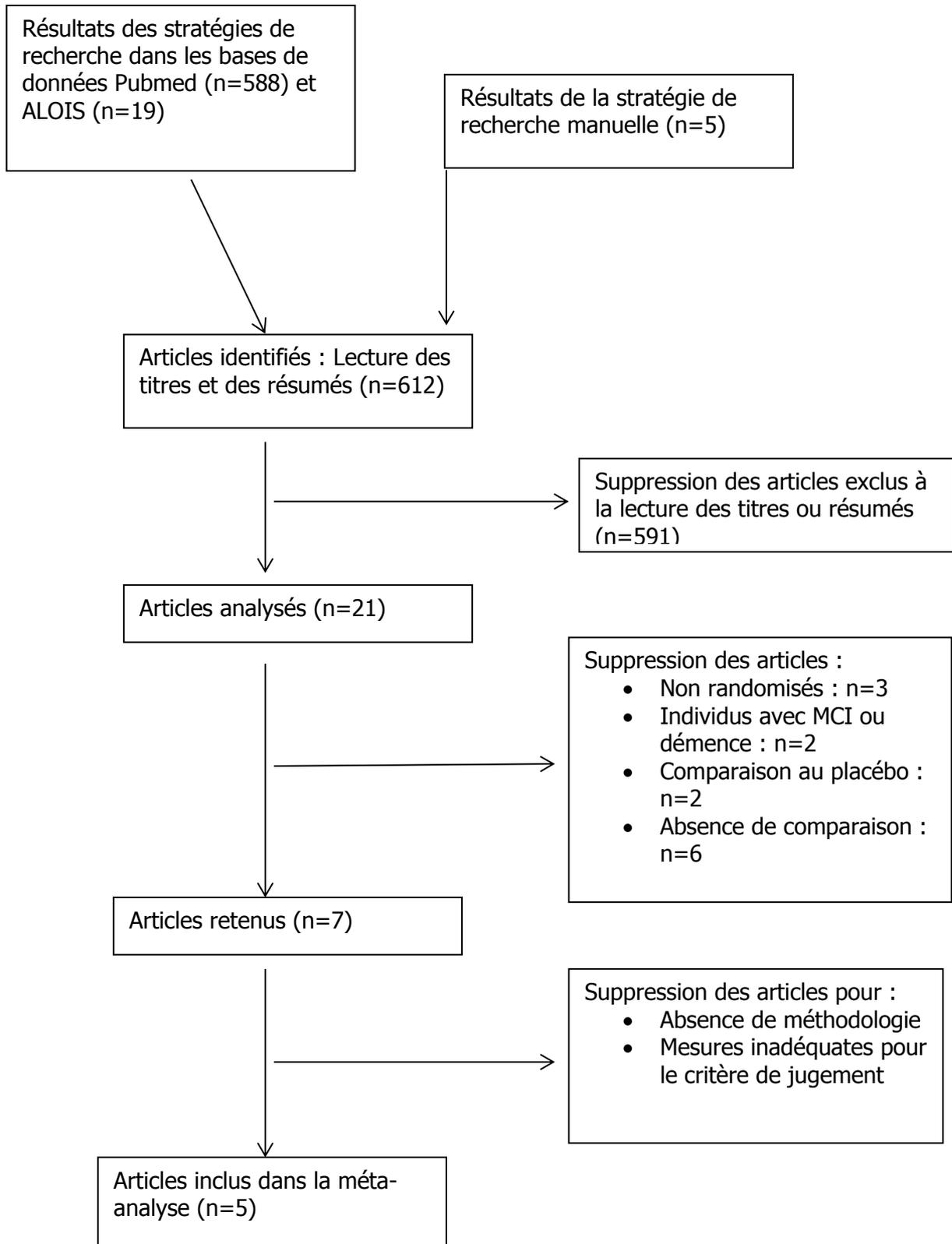
III.3.2. Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif

La recherche systématique de la base de données PubMed /Medline et de la base de données ALOIS a donné les résumés des 607 publications. Des recherches complémentaires ont identifié cinq articles. Après avoir lu le titre et le résumé de tous les publications, 591 ont été exclues car clairement inadmissibles (surtout pour deux raisons : études observationnelles

ou avec des participants atteints de diabète de type 1). Les copies des versions publiées de toutes les publications ont été obtenues, qui étaient ensuite soigneusement évaluées vis-à-vis des critères d'inclusion/exclusion.

Des études supplémentaires ont été exclues par la suite pour les raisons suivantes : les participants déjà atteints de la maladie d'Alzheimer ou ayant des troubles cognitifs, des études non contrôlées, des études non randomisées, les fonctions cognitives évaluées seulement au départ, des études contrôlées contre placebo, ou des études dont les individus témoins n'ont pas reçu de traitement habituel du diabète. La figure 8 montre les étapes de la sélection des articles.

Figure 8. Diagramme de flux de la méta-analyse



Au total, sept études portant sur les effets d'un traitement intensif du diabète sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2 ont d'abord été identifiées (Figure 8). Parmi celles-ci, deux études ont été exclues car considérées à fort risque de biais par la suite pour les raisons suivantes. Le premier ECR portant sur 40 patients diabétiques avait probablement une faible puissance pour détecter des effets attendus et n'avait fourni aucune analyse de la puissance pour le nombre d'individus nécessaire,²³² contrairement aux autres études choisies. Cette étude a aussi eu une courte durée de suivi de six semaines. Dans le second essai²³⁶ a été exclu de la méta-analyse car les fonctions cognitives ont été évaluées par un outil non validé ; le *Cognitive Failure Questionnaire*. Ce test cognitif s'est avéré avoir des limitations pour l'étude du vieillissement cognitif et n'est pas à l'heure actuelle considéré comme un test fiable pour mesurer la cognition.

Nous avons par conséquent inclus dans la méta-analyse 5 ECR présentant un faible risque de biais. Pour l'un d'entre eux, nous avons demandé aux auteurs des informations supplémentaires afin de pouvoir utiliser les données dans la méta-analyse sous une autre forme que celle fournie dans la publication.

La Table 15 montre les caractéristiques des participants extraites des essais inclus. Un total de 12 165 participants randomisés avec un contrôle glycémique strict et 12 132 avec un contrôle glycémique classique a été inclus dans les analyses. La taille d'échantillon dans les études individuelles allait de 135 à 10 320 participants. Les essais avaient été principalement réalisés en Europe et en Amérique du Nord. La durée moyenne de la période d'intervention allait de 3,3 à 6,2 ans. La moyenne d'âge des participants au moment de la randomisation variait de 59 ans et 70 ans. Un seul essai a inclus des patients diabétiques âgés avec une moyenne d'âge de 70 ans à la randomisation. La durée du DT2 au début du suivi varie de 5,4 à 10,8 ans, à l'exception d'une étude qui avait inclus les patients DT2 diabète nouvellement

diagnostiqués. Le déclin cognitif n'était pas le critère de jugement primaire dans un des cinq ECR. Les périodes de suivi variaient de 3,3 à 6,2 ans.

Dans quatre essais, les individus diabétiques de type 2 recevant un traitement intensif ont montré des taux similaires de déclin cognitif par rapport à ceux recevant un traitement habituel. Un seul ECR a montré qu'un traitement intensif par rapport au traitement habituel était associé à un déclin cognitif plus lent. Lorsque sont comparées les personnes dont le traitement du diabète était utilisé de manière intensive à celles recevant un traitement habituel, aucune association significative entre contrôle glycémique intensif et déclin cognitif n'était observée (Différence de moyenne standardisée = 0,02; intervalle de Confiance 95% : -0,03 à 0,08) et une hétérogénéité significative a été trouvée (P hétérogénéité = 0,01). La figure 9 montre le *forest plot* de l'effet du contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif en comparaison avec le contrôle glycémique standard.

Les analyses de sensibilité ont été faites pour montrer l'impact de l'objectif glycémique initial sur la relation entre le contrôle glycémique et le déclin cognitif. Ces résultats des analyses effectuées séparément ne montrent aucune différence entre les effets obtenus parmi deux essais avec un objectif cible d'HbA1c inférieur à 7 % et les effets obtenus dans les trois essais avec un objectif d'HbA1c initial de 7 % ou plus (Figures 10 et 11).

Table 15: Caractéristiques des essais inclus dans la méta-analyse

| Essai (réf) | N | Age moyen, (ET) | Durée du DT2, années | ATCDs MCV, % | IMC moyen, kg/m ² | Hb1Ac initial, % | Objectif glycémique | Hb1Ac atteint, % | Durée de suivi, années | Effet sur le déclin cognitif |
|-----------------------------------|-------|-----------------|----------------------|--------------|------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| ADVANCE ¹³⁵ | 8879 | 66.0 (6.0) | 7.9 (6.3) | 32 | 28 | 7.5 | ≤ 6.5 | 6.5 vs 7.3 | 5.0 | 0.03 (-0.01 à 0.07) |
| ACCORD-MIND ²²⁴ | 2794 | 62.3 (5.7) | 10.9 (9.4) | 35 | 32 | 8.3 | ≤ 6 | 6.4 vs 7.5 | 3.3 | -0.00 (-0.08 à 0.07) |
| ADDITION ²³⁷ | 135 | 59.3 (5.6) | 0 | 13 | 31 | 7.3 | ≤ 7 | 6.2 vs 6.5 | 5.3 | -0.31 (-0.65 à 0.03) |
| IDEATEL ¹⁸¹ | 2169 | 70.6 (6.6) | 10.9 (9.4) | NR | 32 | 7.4 | ≤ 7 ou ≤ 8 | 7.09 vs 7.38 | 3.5 | 0.13 (0.04 à 0.21) |
| ORIGIN ²³⁸ | 10320 | 63.3 (7.7) | 5.4 | 58 | 30 | 6.4 | ≤ 7 | NR | 6.2 | -0.01 (-0.05 à 0.03) |

N, Nombre de patients; ET, écart type ; DT2, diabète de type 2; MCV, Maladie cardiovasculaire; HbA1c; Hémoglobine glycosylée ; NR: non rapporté ;

Figure 9 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2

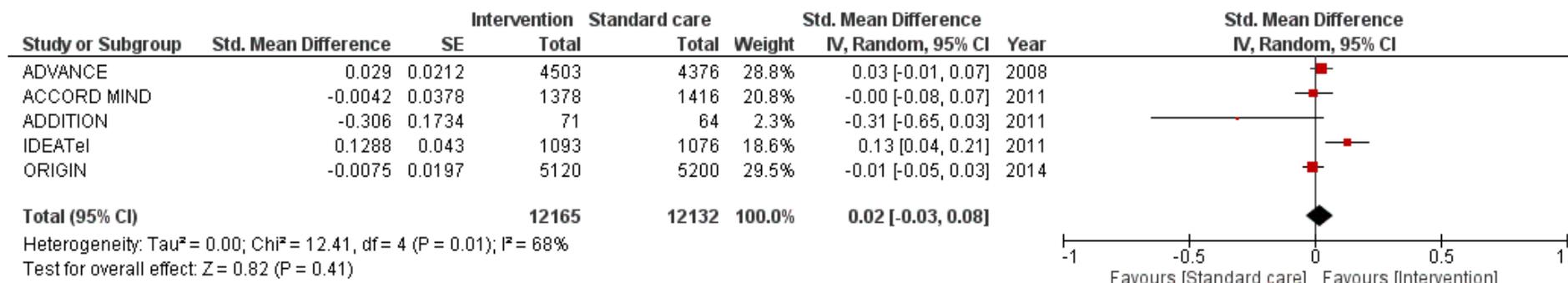


Figure 10 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2 (cible d'HbA1c < 7 mmol/l)

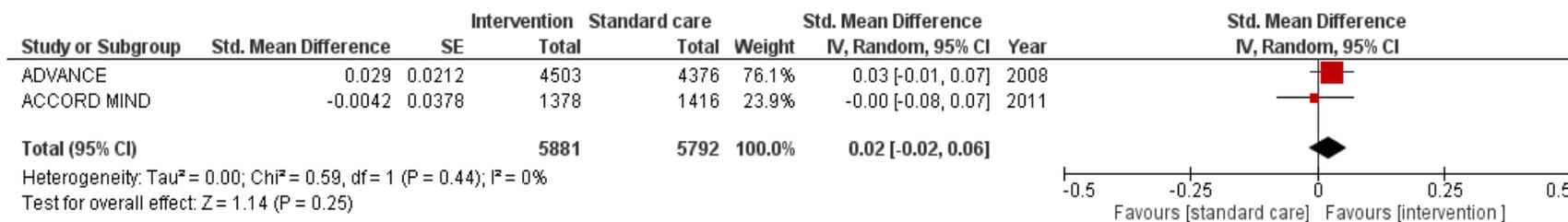
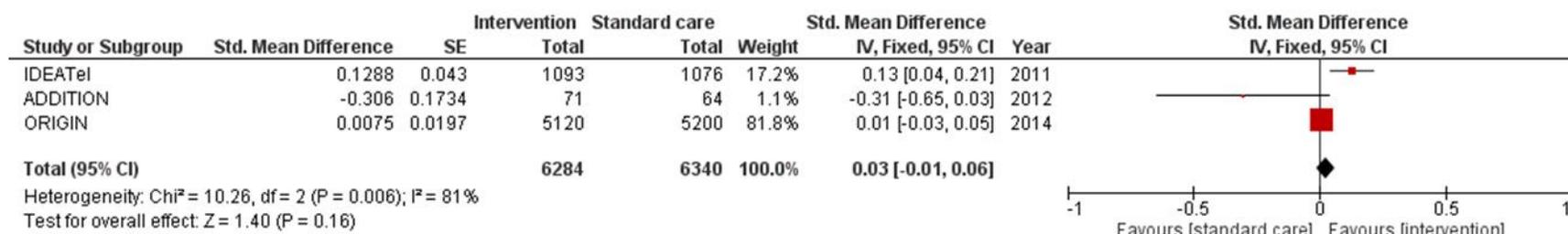


Figure 11 : Effet d'un contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2 (cible d'HbA1c > ou= 7 mmol/l)



La qualité méthodologique des essais inclus dans la méta-analyse était généralement élevée en termes de la génération de la séquence de randomisation, de l'évaluation à l'aveugle des fonctions cognitives et des données manquantes sur le critère de jugement principal (Table 16). Quatre études sur cinq ont indiqué le processus de randomisation ont bien documentée la perte de suivi. Aucun des cinq essais n'était en double aveugle.

Table 16 : Qualité méthodologique des essais inclus dans la méta-analyse

| Essai | Génération de la séquence de randomisation | Assignment secrète du traitement | Evaluation des fonctions cognitives à l'aveugle | Données manquantes |
|--------------------|---|---|--|---------------------------|
| ADVANCE | oui | non | oui | oui |
| ACCORD-MIND | oui | non | oui | oui |
| ADDITION | oui | non | oui | oui |
| IDEATEL | pas clair | non | oui | pas clair |
| ORIGIN | oui | non | oui | oui |

Oui (risque de biais faible), non (risque de biais élevé), ou « pas clair » (informations de l'article insuffisantes pour juger).

III.4. Discussion

Notre revue de la littérature réalisée à partir de l'interrogation des principales données bibliographiques, sur la période allant jusqu'en septembre 2014, a permis de sélectionner 18 articles portant sur la relation entre l'utilisation de médicaments antidiabétiques et le fonctionnement cognitif chez les individus DT2. L'hétérogénéité des interventions sur l'utilisation des médicaments antidiabétiques et des définitions du déclin cognitif rend difficile l'analyse des effets de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif.

Dans cette synthèse, très peu d'études soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de médicaments antidiabétiques serait associée à de meilleures performances cognitives. Par contre, la majorité d'essais cliniques ne montre pas d'effet bénéfique du traitement sur le déclin cognitif. Le nombre d'études différentes dont la même classe pharmacologique est utilisée dans chaque étude, était trop petit pour former un sous-groupe dans le cadre d'une méta-analyse. Aucune preuve n'existe donc pour confirmer un effet protecteur spécifique d'une classe pharmacologique de médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif.

La revue Cochrane de Areosa et coll,¹⁸⁸ qui est la première revue systématique sur les effets des traitements du DT2 sur l'incidence des troubles cognitifs et des démences, avait aussi conclu à l'absence de preuve d'efficacité de l'action du traitement du diabète sur la prévention ou la prise en charge des troubles cognitifs, quel que soit le type ou l'intensité du traitement. Une deuxième revue systématique, citée dans l'article de Geijselaers et coll. de « *Lancet Diabetes and Endocrinology* » 2014,¹⁵⁰ insiste sur le manque d'ECR sur le DT2 qui ont inclus l'évaluation de la fonction cognitive comme critère de jugement. Il n'est pas

évident de comparer notre revue de la littérature avec des revues citées précédemment compte tenu des divergences de leurs objectifs. Nous avons étudié exclusivement les effets de l'utilisation des médicaments antidiabétiques sur le déclin cognitif chez les patients diabétiques de type 2.

Les résultats de la méta-analyse montre que, par rapport à la prise en charge habituelle, le contrôle strict de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 n'est pas associée à un déclin cognitif accéléré ou réduit. A notre connaissance, outre les commentaires²³⁹ et les revues publiés,¹⁵⁰ cette étude est la première à analyser les résultats des essais cliniques sur l'association entre traitement intensif du diabète de type 2 et déclin cognitif en utilisant une approche de méta-analyse.

Dans l'ensemble, l'intérêt d'un traitement intensif est moins évident, un seul essai sur quatre montre des résultats positifs. De plus, les résultats de cet essai positif doivent être interprétés avec précaution. Les résultats de cet essai ne peuvent être généralisés sur toute la population diabétique, pour les raisons suivantes : premièrement, en ayant inclus les individus âgés avec un DT2 bien contrôlé (âge à la randomisation = 70,6 années en moyenne), cette étude comporte un biais d'échantillonnage (survie sélective) ;¹⁸¹ deuxièmement, les fonctions cognitives ont été évaluées à l'aide d'un test conçu initialement pour le dépistage de la démence,^{240,241} et troisièmement, la taille de l'effet dans cette étude semble petite (coefficient bêta = -0,03 et p = 0,01). Dans cet essai, deux cibles glycémiques ont été utilisées dans le groupe d'intervention en fonction des caractéristiques des individus; la cible d'HbA1c $\leq 7\%$ a été fixée pour tous les participants dans le groupe ayant reçu un traitement intensif, à l'exception des participants avec un risque d'hypoglycémie élevé et une espérance de vie limitée, pour lesquels l'objectif glycémique était porté à $\leq 8\%$. Dans les quatre autres essais

inclus dans la méta-analyse, aucune différence sur l'évolution de la cognition n'a été observée entre deux groupes de randomisation ; traitement intensif et traitement conventionnel.

L'objectif glycémique initial ne semble pas avoir un impact sur cette association car il n'y avait pas de différence d'effet entre le groupe d'essais dont la cible d'HbA1c était en dessous des recommandations et le groupe d'essais dont la cible d'HbA1c est de 7% ou plus. Pour expliquer l'absence de différence entre les groupes de randomisation, certains auteurs suggèrent que la grande motivation des patients à la participation dans l'étude et la prise en charge optimale de leur diabète dont bénéficient tous les patients des études peuvent expliquer une faible différence d'effet retrouvée entre les groupes interventionnels et les groupes contrôles.^{224,242} Il faut noter qu'aucun des essais n'était en double aveugle. La durée des interventions était inférieure à dix ans dans tous les essais. Compte tenu de l'importance de la durée du diabète sur la cognition,^{211,227} ces interventions pourraient ne pas être assez longues pour mettre en évidence les différences sur un phénomène aussi complexe et multifactoriel que la cognition.

L'équilibre glycémique strict est depuis longtemps connu pour être associé à une réduction des complications micro-vasculaires du DT2 à la suite de l'étude UKPDS.²⁴³ Trois récentes études – l'étude ACCORD,¹³⁶ l'étude ADVANCE,¹³⁵ l'étude VADT¹³⁶ – ont confirmé ces effets, mais ces résultats ne montrent pas d'effet sur la réduction des complications cardiovasculaires chez les individus âgés avec un DT2 connu de longue date et un risque cardiovasculaire élevé. Comme certaines complications du DT2 affectent le cerveau, il est logique de penser que le traitement du diabète peut avoir des effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif des patients diabétiques. Cependant, la présente méta-analyse montre un effet neutre du contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif chez les patients avec DT2.

Ces essais ont confirmé le profil connu d'effets indésirables d'un traitement intensif du DT2, avec des effets indésirables, notamment des hypoglycémies, une prise de poids, voire une mortalité élevée.²²⁴ Le traitement intensif expose un peu plus souvent que le traitement standard à des effets indésirables graves et il est de plus en plus clair que les événements hypoglycémiques retrouvés fréquemment lors d'un traitement intensif pourraient contribuer à l'augmentation du déclin cognitif et pourraient ainsi expliquer l'absence d'effet bénéfique de l'intervention avec un traitement intensif.^{135,224,238} Dans l'étude ADVANCE,¹³⁵ une fréquence élevée d'hypoglycémie sévère était observée chez les patients souffrant de troubles cognitifs. Les résultats de l'étude ACCORD-MIND ont confirmé cette constatation en montrant une augmentation des cas d'hypoglycémie liés à l'utilisation d'un traitement intensif²²⁴. Toutefois, cette étude avait utilisé un objectif glycémique (HbA1c < 6,0%) trop bas. Dans cette étude, les investigateurs ont rapporté une mortalité accrue chez les personnes traitées intensivement, ce qui a conduit à l'arrêt prématuré de cette stratégie de prise en charge dans cette étude. Dans l'étude ORIGIN,²³⁸ un traitement basé sur l'insuline visant la normalisation de la glycémie était associé à un risque accru d'hypoglycémie et de prise de poids. Généralement, un objectif glycémique de 7% de taux cible d'HbA1c est suggéré par les recommandations internationales pour la prise en charge de l'hyperglycémie chez les individus diabétiques de type 2.^{115,127,244}

L'hypoglycémie reste un sujet de préoccupation pour de nombreux cliniciens et chercheurs, en particulier parce que la prise en charge optimale de la glycémie pour éviter les complications à long terme du DT2 peut être limitée par la survenue d'une hypoglycémie, et par conséquent contribuer à une inertie thérapeutique. Très peu de données existent sur la relation entre hypoglycémie et cognition. Une étude de plus de 1000 patients atteints de DT2 âgés entre 60 et 75 ans montre une association entre hypoglycémie sévère auto-déclarée et mauvaises performances cognitives.²⁴⁵ Les résultats d'un registre sur le diabète suggèrent que

les hypoglycémies sévères survenant entre 55 et 65 ans sont un facteur de risque de démence incidente. Dans cette étude,¹⁹⁶ l'incidence de la démence était augmentée de 26% chez les patients diabétiques qui ont eu un seul épisode d'hypoglycémie sévère, de 80% pour deux épisodes d'hypoglycémie sévère, et de 96% pour trois ou plus épisodes d'hypoglycémie sévère. Si toutes les études s'accordent pour dire que les hypoglycémies sévères favorisent le développement de troubles cognitifs, la dysfonction cognitive semble prédisposer, à son tour, au risque d'événements hypoglycémiques. Dans l'étude Fremantle Diabetes study,²⁴⁶ la démence était un facteur de risque d'hypoglycémie sévère. Dans l'étude ADVANCE,¹³⁴ des performances cognitives moindres prédisaient le risque de survenue d'événements hypoglycémiques sévères. Cela suggère donc une relation bidirectionnelle.

La principale limite de cette méta-analyse est sans doute le faible nombre d'études identifiées. Il y avait aussi une grande hétérogénéité dans les caractéristiques des participants à travers des études, notamment la durée du DT2, des antécédents de MCV, et l'objectif glycémique.

III.5. Conclusion

La synthèse des ECR met en évidence le manque de données sur les effets des médicaments antidiabétiques, quelle que soit leur classe pharmacologique, sur le déclin cognitif chez les patients DT2. La méta-analyse résume les résultats d'un faible nombre d'ECR comparant l'effet du contrôle glycémique intensif sur le déclin cognitif. Elle montre que, par rapport à une stratégie de prise en charge standard, l'intensification du traitement du DT2 n'est pas associée à une réduction du déclin cognitif. Par ailleurs, le traitement intensif du DT2 est associé à un risque accru d'évènements indésirables, tels que les hypoglycémies, qui aussi aggravent le déclin cognitif.

Au vu de ces résultats, la recherche de solution pour le maintien du fonctionnement cognitif chez les diabétiques de type 2 par l'utilisation de médicaments anti-hyperglycémifiants doit être poursuivie, tout en gardant à l'esprit les conséquences cognitives à long terme des effets secondaires de ces médicaments.

CHAPITRE IV : DISCUSSION GENERALE

IV.1. Rappel des principaux résultats

L'objectif général de cette thèse était d'étudier les liens entre certains facteurs propres du DT2 et le déclin cognitif. Bien que le rôle du DT2 ait largement été étudié en relation avec les performances cognitives, peu d'études avaient jusqu'à présent abordé la question des facteurs propres du diabète, notamment la durée du diabète, le contrôle glycémique et les médicaments antidiabétiques. Des résultats antérieurs obtenus dans l'étude Whitehall suggéraient que cette hypothèse était intéressante à explorer, notamment en montrant une relation entre une longue ancienneté du diabète et les moindres performances cognitives.¹⁷⁴ Ainsi, à partir des données longitudinales issues de la cohorte Whitehall II, nous avons étudié la relation entre le DT2 et les fonctions cognitives, tant en transversal à l'inclusion (moins bonnes performances cognitives) que sur le déclin cognitif évalué à 10 ans.

Dans l'étude présentée au chapitre II de ce manuscrit, nous avons montré que la survenue du DT2 en milieu de vie a des conséquences délétères sur les capacités cognitives 10 ans plus tard. Nous avons montré que les individus diabétiques de type 2 connus, en comparaison aux individus normoglycémiques avait obtenu les moins bons scores aux tests neuropsychologique lors du premier passage et avaient, après une dizaine d'années de suivi, un déclin cognitif de plus 45% dans la mémoire, plus 29 % dans le raisonnement et plus 25% sur le score cognitif global. En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre état pré-diabétique ou DT2 nouveau et déclin cognitif accéléré. Ces observations suggèrent que des mesures visant la prévention de la progression du pré-diabète vers le diabète ont un impact positif sur le fonctionnement cognitif. Parmi les diabétiques connus de longue date, la détérioration de l'équilibre glycémique est associée au déclin cognitif plus accéléré. L'intérêt

de ces résultats est qu'une optimisation de la prise en charge du DT2, en particulier dès le début de la maladie, pourrait permettre de limiter le déclin cognitif et prévenir ses conséquences sur l'état de santé.

Dans l'hypothèse que certaines fonctions cognitives subiraient un vieillissement accéléré du fait du diabète T2, nous avons comparé de l'effet du diabète avec l'effet de l'âge sur la cognition. Dans cette étude, l'effet du DT2 sur les performances cognitives au début du suivi cognitif (Beta=-0,16; p=0,023) est équivalent à 4,6 années perdues prématurément dans le domaine du raisonnement. L'effet du DT2 sur le déclin cognitif dans les 10 ans reflète un vieillissement cognitif accéléré de 3,3 années sur la mémoire (Beta=-0,13; p=0,046) ; 2,9 années sur le raisonnement (Beta=-0,10; p=0,028) ; 2,2 ans de vieillissement sur le score cognitif global (Beta=-0,11; p=0,014).

Nous avons fait une revue systématique d'essais contrôles randomisés portant sur l'association entre les médicaments antidiabétiques et le déclin cognitif et une méta-analyse d'essais contrôles randomisés portant sur effets d'un contrôle glycémique intensif par rapport à un contrôle glycémique conventionnel sur le déclin cognitif chez les individus diabétiques T2. Notre hypothèse pour la méta-analyse que le traitement anti hyperglycémiant dans le cadre d'une stratégie de contrôle glycémique intensif permettrait de limiter le risque le déclin cognitif accéléré observé en cas de diabète. Les résultats de la revue systématique et méta-analyse présentée au Chapitre III relèvent que le bénéfice du traitement du DT2 sur la prévention du déclin cognitif n'est pas actuellement démontré. La revue systématique révèle un nombre très restreint d'études sur le sujet. Il n'y a quasiment pas d'études permettant de comparer la même classe thérapeutique. Au total, 18 études ont été analysées. Six études montrent des résultats positifs avec des périodes de suivi entre 6 semaines et 5 ans montrent

une moindre aggravation du déclin cognitif ou une stabilisation voire une amélioration, associée à l'amélioration de l'équilibre glycémique.

La méta-analyse porte sur 5 essais randomisés regroupant 24 297 patients diabétiques de type 2. Cette étude est, à notre connaissance, la première méta-analyse dans laquelle l'association entre le contrôle glycémique intensif et le risque de déclin cognitif a été évaluée en utilisant une approche de méta-analyse. Les résultats suggèrent qu'un traitement intensif du DT2 ne serait pas associé à une réduction du risque de déclin cognitif. Cette conclusion est en cohérence avec les données de la majorité des précédentes méta-analyses sur la prévention primaire du déclin cognitif par le traitement des facteurs de risques vasculaires qui montrent un effet neutre des traitements antihypertenseurs ou par statines sur le risque de déclin des fonctions cognitives. Le résultat de ce travail permet de conclure à l'absence de données scientifiques rigoureuses des études d'intervention pour retarder l'apparition ou limiter le déclin cognitif liées à l'hyperglycémie chronique. Des stratégies d'intervention multifactorielle apporteraient plus de bénéfice. La seule normalisation de la glycémie dans le cadre d'une stratégie intensif n'apporte pas de bénéfice sur le plan cognitif. En plus de l'hyperglycémie, d'autres facteurs pourraient concourir aux effets délétères du DT2 sur la cognition. Dès lors que l'on sait que les patients diabétiques sont à haut risque vasculaire (HTA, dyslipidémie, surcharge pondérale, pathologie rénale), la prévention du déclin cognitif associé au diabète doit nécessairement s'intéresser à tous ces facteurs de risque vasculaires.

Compte tenu de l'importance de maintenir un bon fonctionnement cognitif chez les patients atteints de type 2, notre travail incite à utiliser l'évaluation des fonctions cognitives comme un des critères de jugement clinique dans des essais sur le traitement du DT2, en particulier chez les individus d'âge moyen. Ainsi, ces essais permettraient d'identifier de

médicaments antidiabétiques qui présentent non seulement un bénéfice cardiovasculaire, mais aussi cognitif.

IV.2. Comparaison à la littérature et interprétation des résultats

Les principaux résultats de chacune de ces études ont été discutés individuellement. Dans ce qui suit, nous essayerons de discuter les résultats de nos études et la façon dont ils s'insèrent de manière plus large dans le paysage des connaissances scientifiques actuelles sur la problématique du déclin cognitif associé au DT2 et à sa prévention.

Les données des études transversales indiquent des résultats parfois divergents en ce qui concerne les relations entre le DT2 et le niveau de performances cognitives. En revanche, les études longitudinales, qui sont plus informatives puisqu'elles étudient la relation entre le DT2 et le déclin cognitif, sont plus concordantes et la plupart d'entre elles indiquent un lien entre le DT2 et le déclin cognitif accéléré.^{152-158,165,173,214,247-254} En particulier, le DT2 à l'âge moyen de la vie apparaît comme un paramètre fortement prédictif de détérioration cognitive ultérieure.^{154,173,253,254} Les facteurs propres au DT2 ont fait l'objet de multiples études et analyses, sans toutefois aboutir à des conclusions claires quant au rôle de la durée du diabète, du contrôle glycémique (intensif versus standard), et des hypoglycémies.

La première étude présentée dans cette thèse montre clairement qu'une plus grande durée du diabète serait le principal facteur de déclin cognitif chez les patients DT2. L'étude confirme aussi, une fois de plus, le lien entre mauvais équilibre glycémique et augmentation du risque de déclin cognitif dans une population de patients DT2 relativement jeune. A titre d'exemple, l'étude de Cohorte américaine ARIC ayant inclus 13351 sujets de 57 ans en moyenne à l'inclusion avec un suivi 20 ans. Cette étude a inclus 1779 patients diabétiques de type 2 (13,3%), définis par le taux d'HbA1C à baseline ou des antécédents de DT2. Trois

tests cognitifs ont été réalisés au début de l'étude puis 20 ans plus tard. Les résultats de cette étude montrent que le déclin cognitif est plus important chez les prédiabétiques (HbA1c entre 5,7 et 6,4%) en comparaison aux non diabétiques et plus important encore chez les diabétiques (+19%). Chez les diabétiques de type 2, le déclin cognitif est plus important si diabète mal équilibré par rapport au diabète bien équilibré. Il n'y avait pas de différence de déclin cognitif selon l'origine ethnique.²²⁶ Les données d'une autre étude, l'étude Framingham Heart Study dont 2126 sujets de 40 ans en moyenne à l'inclusion, indiquent que le diabète et l'hyperglycémie sont associés à une présence plus forte de petites lésions cérébrales détectables par imagerie du cerveau (IRM) et de moins bonnes performances aux tests de mémoire et d'attention.²⁶⁹

La méta-analyse présentée ici résume les données de la littérature en soulignant le manque d'étude sur le rôle du traitement du DT2 en tant que facteur atténuant le déclin cognitif, et montre qu'un traitement intensif du DT2 ne permet pas de réduire le risque de déclin cognitif chez les patients DT2. La prévention du déclin cognitif est un enjeu de recherche majeur. Des stratégies efficaces en matière de traitement du DT2 (type et/ou intensité) doivent être développées pour tenter de limiter les effets du DT2 sur le déclin cognitif dans cette population. Les objectifs actuels de la prise en charge et du traitement du diabète visent la réduction du risque de complications vasculaires associé au DT2. La baisse de l'hyperglycémie par un médicament antidiabétique pourrait aussi limiter les effets néfastes du diabète sur la cognition, même si cela n'est pas encore démontré. D'où l'intérêt de traiter le DT2 en veillant à ce que la glycémie reste dans les valeurs normales selon les recommandations de bonne pratique professionnelles. Le niveau d'équilibre glycémique adéquat associé à un moindre risque de déclin cognitif reste à déterminer. Des études supplémentaires sont également nécessaires pour déterminer les classes médicamenteuses ou les associations de classes pouvant avoir des effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif.

Les développements récents dans la compréhension des mécanismes du déclin cognitif associé au DT2 suggèrent qu'il est trop simpliste de penser que le seul traitement anti-hyperglycémiant peut inévitablement améliorer la fonction cognitive chez les personnes atteintes de DT2. Plusieurs facteurs métaboliques et vasculaires semblent être impliqués dans le développement de déficits cognitifs chez les patients diabétiques. Il y a un bénéfice cognitif, quoique non encore établi, associé au traitement du DT2, et même la preuve d'une moindre atrophie cérébrale au cours d'un traitement intensif.²²⁴ Par ailleurs, différents facteurs propres du DT2 importants ne sont pas pris en compte par la majorité des études, notamment la variabilité glycémique, le niveau d'insulinémie, l'insulinorésistance, et/ou une possible modulation par des caractéristiques génétiques.

Les médicaments antidiabétiques pourraient aussi jouer un rôle dans la prévention secondaire du déclin cognitif chez les patients diabétiques ou non diabétiques atteints de MA ou de troubles cognitifs légers.²⁷⁰ De nombreux travaux récents montrent une amélioration des fonctions cognitives suite l'administration de certaines classes d'antidiabétiques, notamment l'insuline administrée par voie nasale²⁷¹ et les thiazolidinediones ou glitazones.²⁷² Des hypothèses récentes font état d'un mécanisme physiopathologique commun entre la MA et le diabète type 2 basé sur l'insulinorésistance cérébrale.²⁷³ Les lésions vasculaires secondaires au DT2, pourraient être le point de départ pour des dépôts de substance amyloïde. L'hyperinsulinisme semble participer à l'élaboration de la protéine amyloïde. De nombreux essais sont en cours pour traiter la maladie d'Alzheimer par des antidiabétiques oraux, chez les individus non diabétiques, en particulier avec les thiazolidinediones ou glitazones. Les résultats initiaux des études sont encourageants.²⁷⁴ Compte tenu de la toxicité connue de ces médicaments, l'AFSSAPS a suspendu en juin 2011 l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone, et restreint les indications de la rosiglitazone.²⁷⁵

Le DT2 n'étant pas le seul facteur pouvant accélérer le déclin cognitif et augmenter le risque de survenue d'une démence. D'autres facteurs de risque de déclin cognitif sont également décrits, comme le tabagisme, l'obésité, et l'HTA. Par exemple, la présence, entre 35 et 64 ans, d'un DT2 augmente le risque de développer la MA de 46 % ; d'une HTA de 61 % ; d'une obésité de 60 % ; d'une inactivité physique de 82 % et d'un tabagisme de 59%. Pour autant, des études récentes ont montré que la prise en charge et le traitement de ces facteurs de risques vasculaires réduisaient significativement les risques de détérioration de la cognition, et notamment de la MA.⁹³

IV.3. Déclin cognitif associé au diabète de type 2 et ses implications cliniques

L'histoire naturelle d'un déclin cognitif associé au DT2 reste hypothétique.¹⁵⁹ L'absence de réalité clinique évidente du déclin cognitif associé au DT2 rend difficile son repérage en pratique courante. Reconnaître la réalité d'un déclin cognitif accéléré associé au diabète T2 peut aider à améliorer la compréhension des symptômes des patients et aider à la prise en charge. Nos travaux, en affirmant que le déclin cognitif accéléré existe bien dans le DT2 et que ce déclin est aggravé par une longue durée et un mauvais équilibre du DT2, participent à une meilleure compréhension de ce phénomène complexe et multifactoriel. Toutefois, il n'est pas actuellement certain que le diabète mal contrôlé est un facteur de risque de déclin cognitif à travers les troubles métaboliques ou la maladie micro-vasculaire. Même si cette dysfonction cognitive atteint rarement un seuil de pertinence clinique, certaines actions de prévention s'imposent néanmoins, si l'on considère que la personne diabétique de type 2

considérée est à haut risque de déclin cognitif. La question du suivi cognitif des personnes diabétiques de type 2 se pose, particulièrement pour les plus âgées.

Les enjeux sont importants dans cette maladie chronique. Il est possible que les patients diabétiques ayant des troubles cognitifs ne soient pas capables de garder une bonne observance thérapeutique et qu'ils aient donc un mauvais contrôle des facteurs de risques. Dans les deux cas, les praticiens doivent reconnaître que le DT2, en particulier chez la personne âgée, est associé à des troubles cognitifs susceptibles de nuire à la prise en charge en raison de leur retentissement sur l'état nutritionnel et sur l'observance thérapeutique, comme nous venons de décrire. En cas de troubles cognitifs avérés, le traitement et l'éducation thérapeutique devraient être modifiées en conséquence. Tout déséquilibre glycémique récent, en particulier chez les personnes âgées, devrait inciter à rechercher un trouble cognitif sous-jacent. Ainsi, les schémas thérapeutiques dont la complexité n'est pas compatible avec l'état cognitif des patients seraient à réévaluer. On ne peut pas aussi exclure la possibilité d'un retentissement cognitif de possibles hypoglycémies à répétition. Si le rôle des hypoglycémies dites « sévères », c'est-à-dire celles qui nécessitent le recours à une tierce personne pour leur prise en charge, est bien établi, les conséquences cognitives des hypoglycémies mineures ne sont pas connues.

Il est important d'évaluer le fonctionnement cognitif des patients diabétiques pour repérer ceux à risque de déclin cognitif accéléré à un stade précoce afin de renforcer leur suivi. Les objectifs de ce dépistage et suivi cognitif chez les patients DT2 seraient d'éviter ou de retarder l'aggravation du déclin cognitif et de réduire les conséquences à long terme associées, principalement la perte d'autonomie sur certaines activités ou certains instruments de la vie quotidienne en mettant en place des actions de prévention. Les perturbations cognitives peuvent être à l'origine avec l'avancée en âge d'une augmentation de la

dépendance et d'une augmentation du nombre d'hospitalisations.²⁷⁶ Le dépistage reposerait sur l'évaluation de la cognition sur une période fixe réalisée au moyen de tests neuropsychologiques validés sur des populations DT2. L'évaluation des fonctions cognitives se déroulant en dehors des situations qui peuvent s'accompagner d'une perturbation du fonctionnement cognitif.

Des scores peuvent être utilisés en pratique courante ou en recherche pour prédire le risque de déclin cognitif. Ces scores de risque sont utiles pour l'identification des individus qui pourraient bénéficier d'une surveillance accrue du déclin des fonctions cognitives et des moyens de prévention. Ils sont aussi nécessaires pour la sélection des individus à haut risque pour les essais cliniques, pour mettre en place des interventions préventives ciblées envers les individus plus à risque, et pour l'évaluation de l'efficacité d'une intervention visant à réduire le risque de déclin cognitif ultérieur.²⁷⁷ Une étude a comparé trois scores de risque, dont deux issus de la Framingham (score de risque d'AVC et score de risque cardiovasculaire) et le score de risque CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) pour la démence pour prédire le déclin cognitif sur dix ans.²⁷⁸ Selon les auteurs de cette étude, les trois scores de risque sont capables de prédire le déclin cognitif sur dix ans, toutefois, les scores de risque issus de la Framingham seraient les plus pertinents.²⁷⁸ De façon plus spécifique, un score de risque pour la prédiction du risque de démence sur 10 ans chez les personnes atteintes de DT2 a été mis au point.²⁷⁹ Les auteurs recommandent d'utiliser ce score de risque pour accroître la vigilance sur la détérioration cognitive chez les diabétiques et sur la sélection des patients à haut risque pour la participation à des essais cliniques. Le score DSDRS (*diabetes-specific dementia risk score*) pourraient être utiles pour les cliniciens.²⁷⁹

IV.4. Prévention du déclin cognitif : Rôle des interventions comportementales et médicamenteuses

Les interventions non médicamenteuses ou médicamenteuses précoces pour ralentir le déclin cognitif pourraient être une stratégie rentable pour réduire la perte d'autonomie et le recours à l'institutionnalisation des personnes âgées en perte d'autonomie. Les données de la littérature actuelle sur la prévention du déclin cognitif ne fournissent pas beaucoup d'exemples de stratégies d'intervention précoce efficace dont la cible est le traitement des facteurs de risque vasculaire, le traitement actif de la dépression ou des interventions non médicamenteuses. La plupart des études ont des limites importantes, par exemple l'évaluation des interventions dont la cible est un seul facteur de risque, et les mesures inadéquates de la cognition.

Concernant les facteurs de risque vasculaire, les recherches sont très controversées sur les effets de la correction de ces facteurs de risques sur le déclin cognitif. Par exemple, une méta-analyse sur 14 études longitudinales démontre que la prise de traitement antihypertenseur n'a pas d'effet bénéfique significatif sur le déclin cognitif, alors qu'une autre méta-analyse sur 19 ECR et 11 études observationnelles montre que le traitement antihypertenseur a des effets bénéfiques sur le déclin cognitif et indique que ces effets peuvent différer entre les classes de médicaments. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II apporterait plus de bénéfice sur la plan cognitif que les autres classes thérapeutiques d'anti-hypertenseur.⁷¹ Les résultats sont contradictoires, encore plus si on regarde l'effet des traitements de l'hypercholestérolémie par des statines sur le déclin cognitif. Une récente revue systématique a conclu à l'absence d'effet préventif de l'utilisation des statines sur le déclin cognitif.²⁸⁰

Concernant l'influence des comportements de santé sur le fonctionnement cognitif, il est très intéressant de noter qu'il y a beaucoup de recherches convergentes sur le bénéfice apporté par certains comportements de santé appropriés sur le fonctionnement cognitif. Par

exemple, les études montrent que les individus qui appliquent un régime alimentaire de type méditerranéen ont un déclin cognitif moindre et un risque faible de MA en comparaison aux individus qui n'ont pas ce type d'alimentation.²⁸¹ Le régime méditerranéen comprend des combinaisons de nutriments, tels que les poissons qui fournissent des oméga-3 à longue chaîne, des fruits et des légumes qui apportent des vitamines C, des vitamines E, des polyphénols, des caroténoïdes, des folates, et d'autres nutriments. Les effets individuels de tous ces éléments ou réunis ensemble sur la prévention des maladies cardiovasculaires sont prouvés depuis un certain temps, et les études récentes montrent qu'ils sont bénéfiques pour le vieillissement cognitif.²⁸²

En attendant des moyens pharmacologiques efficaces pour limiter le déclin cognitif ou traiter la démence, des pistes très encourageantes montrent qu'il est donc possible d'influencer le cours du déclin cognitif au cours du vieillissement par des actions sur des facteurs environnementaux tels que l'adoption de comportements de santé appropriés (alimentation équilibrée, activité physique, sevrage tabagique). En pratique, le contrôle des facteurs de risques vasculaires par des médicaments appropriés et les conseils sur un mode de vie bénéfique pour la santé pourraient potentiellement avoir un effet bénéfique sur fonctionnement cognitif des individus à risque de détérioration cognitive, quoique non encore bien établi. En termes de perspective pour la recherche, il est clair que des interventions comportementales ou pharmacologiques conçues pour changer les trajectoires de vieillissement cognitif sont probablement plus efficaces si elles sont multifactorielles et si elles sont appliquées dès le début du déclin.

CHAPITRE V : CONCLUSION GENERALE

Les projections démographiques actuelles concluent à l'accélération du vieillissement démographique, l'augmentation la plus spectaculaire devant concerner les plus de 75 ans. Il s'avère donc nécessaire de prendre la mesure des enjeux liés à cette évolution démographique au plan notamment de la prévention du déclin cognitif. De nombreuses études s'accordent pour dire qu'une meilleure connaissance des facteurs de risque de déclin cognitif, en particulier ceux présents au milieu de la vie, permettrait de mettre en place des interventions de prévention précoces et efficaces.

Notre travail s'est centré sur l'étude des relations entre le DT2 et le déclin cognitif, et sur l'étude du rôle des médicaments antidiabétiques en tant que facteurs protecteurs du déclin cognitif chez les individus diabétiques de type 2. Il se proposait de comparer les performances et le déclin cognitif des individus diabétiques et des individus non diabétiques, afin d'étudier le rôle de la durée du diabète, du contrôle glycémique. Nous avons aussi effectué une méta-analyse pour évaluer les effets de l'utilisation des médicaments antidiabétiques, et en particulier du contrôle glycémique intensif, sur le déclin cognitif.

Les résultats issus de nos travaux d'analyse de la cohorte Whitehall II confirment notre hypothèse de départ selon laquelle le risque de déclin cognitif lié au DT2 existe, indépendamment des autres facteurs de risque habituels. Les aspects cognitifs concernés étant la mémoire, le raisonnement et l'efficacité cognitive globale. Des facteurs propres au DT2, comme la longue durée de la maladie et le mauvais contrôle glycémique, représentent des facteurs de risque supplémentaires de déclin cognitif. La reconnaissance d'une baisse de performances cognitives associées au DT2 ainsi que des aspects cognitifs concernés peut contribuer à une meilleure compréhension des symptômes de ces patients et guider la prise en charge.

Notre revue systématique et notre méta-analyse montrent que, jusqu'à ce jour, très peu de données soutiennent que le traitement intensif du diabète de type 2 affectent les résultats aux tests des fonctions cognitives. Ces données sont écrasées par le risque accru d'évènements indésirables, en particulier les hypoglycémiques, qui eux sont connus pour être associés à un risque accru de dysfonctions cognitives. Le contrôle glycémique intensif ne devrait pas être recommandé pour prévenir le déclin cognitif chez les patients diabétiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population & Division (2013). World Population Prospects The 2012 Revision.
2. Soto, M. E. *et al.* Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J. Nutr. Health Aging* **12**, 703–713 (2008).
3. Lipnicki, D. M. *et al.* Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PloS One* **8**, e65841 (2013).
4. Cukierman, T., Gerstein, H. C. & Williamson, J. D. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* **48**, 2460–2469 (2005).
5. Committee on the Public Health Dimensions of Cognitive Aging, Board on Health Sciences Policy & Institute of Medicine. *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action*. (National Academies Press (US), 2015). at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285319/>
6. Brayne, C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 233–239 (2007).
7. Ylikoski, R. *et al.* Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **6**, 645–652 (1999).
8. Haveman-Nies, A., de Groot, L. C. P. G. M. & van Staveren, W. A. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: the SENECA study. *Age Ageing* **32**, 427–434 (2003).
9. Rowe, J. W. & Kahn, R. L. in *Science* **287**, 143–149 (1987).

10. Kalpouzos, G. *et al.* Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol. Aging* **30**, 112–124 (2009).
11. Uylings, H. B. M. & de Brabander, J. M. Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* **49**, 268–276 (2002).
12. Willis, M. W. *et al.* Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. *Psychiatry Res.* **114**, 23–37 (2002).
13. Béduer, A., Joris, P., Mosser, S., Fraering, P. C. & Renaud, P. Detection of Alzheimer's disease amyloid-beta plaque deposition by deep brain impedance profiling. *J. Neural Eng.* **12**, 024001 (2015).
14. Oh, H., Madison, C., Villeneuve, S., Markley, C. & Jagust, W. J. Association of gray matter atrophy with age, β -amyloid, and cognition in aging. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **24**, 1609–1618 (2014).
15. Piccini, A. *et al.* beta-amyloid is different in normal aging and in Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* **280**, 34186–34192 (2005).
16. Kemper, T. L., Moss, M. B., Rosene, D. L. & Killiany, R. J. Age-related neuronal loss in the nucleus centralis superior of the rhesus monkey. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **94**, 124–130 (1997).
17. Coleman, P. D. & Flood, D. G. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **8**, 521–545 (1987).
18. Flood, D. G., Guarnaccia, M. & Coleman, P. D. Dendritic extent in human CA2-3 hippocampal pyramidal neurons in normal aging and senile dementia. *Brain Res.* **409**, 88–96 (1987).

19. Rinne, J. O. *et al.* Decrease in human striatal dopamine D2 receptor density with age: a PET study with [¹¹C]raclopride. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **13**, 310–314 (1993).
20. Mishina, M. *et al.* Differential effects of age on human striatal adenosine A₁ and A(2A) receptors. *Synap. N. Y. N* **66**, 832–839 (2012).
21. Deary, I. J. *et al.* Age-associated cognitive decline. *Br. Med. Bull.* **92**, 135–152 (2009).
22. Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J. & Pedersen, N. L. Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. *Psychol. Aging* **22**, 558–568 (2007).
23. Tacconat, L. & Lemaire, P. Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychol. Fr.* **59**, 89–100 (2014).
24. Wechsler, D. The measurement of adult intelligence. *THE WILLIAMS & WILEINS COMPANY* (1944).
25. Gerstorf, D., Ram, N., Hoppmann, C., Willis, S. L. & Schaie, K. W. Cohort differences in cognitive aging and terminal decline in the Seattle Longitudinal Study. *Dev. Psychol.* **47**, 1026–1041 (2011).
26. Ryan, J. J., Morris, J., Yaffa, S. & Peterson, L. Test-retest reliability of the Wechsler Memory Scale, Form I. *J. Clin. Psychol.* **37**, 847–848 (1981).
27. Buckner, R. L. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* **44**, 195–208 (2004).
28. Park, H. L., O’Connell, J. E. & Thomson, R. G. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **18**, 1121–1134 (2003).
29. Krauss, I. K. in *Aging in the 1980s* (American Psychological Association).

30. Juhel, J. Vieillissement, ressources de traitement et performances cognitives. *Psychol. Psychom.* **18**, 31–49 (1997).
31. Glisky, E. L. in *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms* (ed. Riddle, D. R.) (CRC Press, 2007). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3885/>>
32. Hedden, T. & Gabrieli, J. D. E. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 87–96 (2004).
33. Salthouse, T. A. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol. Aging* **30**, 507–514 (2009).
34. Singh-Manoux, A. *et al.* Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* **344**, d7622 (2012).
35. Opdebeeck, C., Martyr, A. & Clare, L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 1–21 (2015). doi:10.1080/13825585.2015.1041450
36. Singh-Manoux, A. *et al.* Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann. Neurol.* **70**, 296–304 (2011).
37. Qiu, C. & Fratiglioni, L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat. Rev. Cardiol.* **12**, 267–277 (2015).
38. Starr, J. M., Deary, I. J., Inch, S., Cross, S. & MacLennan, W. J. Age-associated cognitive decline in healthy old people. *Age Ageing* **26**, 295–300 (1997).
39. Ferreira, L., Ferreira Santos-Galduróz, R., Ferri, C. P. & Fernandes Galduróz, J. C. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: A systematic review. *Geriatr. Gerontol. Int.* **14**, 23–31 (2014).

40. Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D. & Dartigues, J. F. A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 498–506 (1997).
41. Jack, C. R. *et al.* Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurol.* (2015).
doi:10.1001/jamaneuro.2014.4821
42. Mousavi-Nasab, S.-M.-H., Kormi-Nouri, R., Sundström, A. & Nilsson, L.-G. The effects of marital status on episodic and semantic memory in healthy middle-aged and old individuals. *Scand. J. Psychol.* **53**, 1–8 (2012).
43. van Gelder, B. M. *et al.* Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* **61**, P213–219 (2006).
44. Schiepers, O. J. G. *et al.* APOE E4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Mol. Psychiatry* **17**, 315–324 (2012).
45. Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A. & O’Kearney, R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Epidemiol.* **166**, 367–378 (2007).
46. Peters, R., Peters, J., Warner, J., Beckett, N. & Bulpitt, C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* **37**, 505–512 (2008).
47. Peters, R. *et al.* Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* **8**, 36 (2008).
48. Jedrzejewski, M. K., Lee, V. M.-Y. & Trojanowski, J. Q. Physical activity and cognitive health. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **3**, 98–108 (2007).

49. Morris, M. C. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc. Nutr. Soc.* **71**, 1–13 (2012).
50. Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L. & Wilson, R. S. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* **67**, 1370–1376 (2006).
51. Sabia, S. *et al.* Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 627–635 (2012).
52. Hagger-Johnson, G. *et al.* Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **203**, 120–125 (2013).
53. Singh-Manoux, A., Hillsdon, M., Brunner, E. & Marmot, M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am. J. Public Health* **95**, 2252–2258 (2005).
54. Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L. Y. & Covinsky, K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch. Intern. Med.* **161**, 1703–1708 (2001).
55. Sinn, N. *et al.* Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* **107**, 1682–1693 (2012).
56. Lövdén, M., Xu, W. & Wang, H.-X. Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence? *Curr. Opin. Psychiatry* **26**, 239–243 (2013).
57. Lytle, M. E., Vander Bilt, J., Pandav, R. S., Dodge, H. H. & Ganguli, M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **18**, 57–64 (2004).

58. van Gelder, B. M. *et al.* Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology* **63**, 2316–2321 (2004).
59. Weuve, J. *et al.* Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* **292**, 1454–1461 (2004).
60. Richard, E. *et al.* Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J. Neurol. Sci.* **322**, 64–70 (2012).
61. Ngandu, T. *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* (2015). doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
62. McGuinness, B., Todd, S., Passmore, P. & Bullock, R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004034 (2006). doi:10.1002/14651858.CD004034.pub2
63. Stewart, R., White, L. R., Xue, Q.-L. & Launer, L. J. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch. Neurol.* **64**, 103–107 (2007).
64. de la Torre, J. C. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke J. Cereb. Circ.* **33**, 1152–1162 (2002).
65. Luchsinger, J. A. *et al.* Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* **65**, 545–551 (2005).
66. Fotuhi, M., Hachinski, V. & Whitehouse, P. J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat. Rev. Neurol.* **5**, 649–658 (2009).

67. Ankri, J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie Société* **128-129**, 129–141 (2009).
68. Qiu, C., Winblad, B. & Fratiglioni, L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* **4**, 487–499 (2005).
69. Gottesman, R. F. *et al.* Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* **71**, 1218–1227 (2014).
70. Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L. & Winblad, B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ* **312**, 805–808 (1996).
71. Levi Marpillat, N., Macquin-Mavier, I., Tropeano, A.-I., Bachoud-Levi, A.-C. & Maison, P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* **31**, 1073–1082 (2013).
72. Xu, W. L. *et al.* Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* **76**, 1568–1574 (2011).
73. van Vliet, P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J. Alzheimers Dis. JAD* **30 Suppl 2**, S147–162 (2012).
74. Anstey, K. J., Lipnicki, D. M. & Low, L.-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **16**, 343–354 (2008).
75. Singh-Manoux, A. *et al.* Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology* **83**, 486–493 (2014).
76. in t' Veld, B. A. *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1515–1521 (2001).

77. Hachinski, V. Shifts in thinking about dementia. *JAMA* **300**, 2172–2173 (2008).
78. Whalley, L. J., Dick, F. D. & McNeill, G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol.* **5**, 87–96 (2006).
79. Bangen, K. J. *et al.* APOE genotype modifies the relationship between midlife vascular risk factors and later cognitive decline. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **22**, 1361–1369 (2013).
80. Roehr, B. American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ* **346**, f3591 (2013).
81. Naik, M. & Nygaard, H. A. Diagnosing dementia -- ICD-10 not so bad after all: a comparison between dementia criteria according to DSM-IV and ICD-10. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **23**, 279–282 (2008).
82. Simpson, J. R. DSM-5 and neurocognitive disorders. *J. Am. Acad. Psychiatry Law* **42**, 159–164 (2014).
83. Jack, C. R. *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**, 119–128 (2010).
84. Gauthier, S. *et al.* Mild cognitive impairment. *Lancet* **367**, 1262–1270 (2006).
85. Dubois, B. *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* **6**, 734–746 (2007).
86. Forlenza, O. V., Diniz, B. S. & Gattaz, W. F. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* **8**, 89 (2010).
87. Amieva, H. *et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* **64**, 492–498 (2008).
88. Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *Lancet* **368**, 387–403 (2006).

89. Amieva, H. *et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* **64**, 492–498 (2008).
90. Brayne, C., Fox, C. & Boustani, M. Dementia screening in primary care: is it time? *JAMA* **298**, 2409–2411 (2007).
91. Holsinger, T., Deveau, J., Boustani, M. & Williams, J. W. Does this patient have dementia? *JAMA* **297**, 2391–2404 (2007).
92. Valcour, V. G., Masaki, K. H., Curb, J. D. & Blanchette, P. L. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch. Intern. Med.* **160**, 2964–2968 (2000).
93. Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K. & Brayne, C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* **13**, 788–794 (2014).
94. OMS | Programme Diabète de l'OMS. *WHO* at <<http://www.who.int/diabetes/fr/>>
95. Forbes, J. M. & Cooper, M. E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.* **93**, 137–188 (2013).
96. Danaei, G. *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* **378**, 31–40 (2011).
97. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update)*. (Royal College of Physicians (UK), 2008). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53885/>>

98. Alberti, G. *et al.* Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* **27**, 1798–1811 (2004).
99. Eschwege, E., Basdevant, A., Crine, A., Moisan, C. & Charles, M.-A. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab.* **41**, 55–61 (2015).
100. Mandereau-Bruno, L., Denis, P., Anne Fagot-Campagna & Fosse, S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Soumis 21072014*
101. Geiss, L. S. *et al.* Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA* **312**, 1218–1226 (2014).
102. Bonaldi, C., Romon, I. & Fagot-Campagna, A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. 69–71 (2006).
103. Yorkshire and Humber Public Health Observatory, Y. and H. P. H. O. Diabetes Prevalence Model (APHO). *Association of Public Health Observatories* (2010). at <<http://www.yhpho.org.uk/resource/view.aspx?RID=81090>>
104. HSCIC, U. K. Quality and Outcomes Framework. (2012). at <<http://www.hscic.gov.uk/qof>>
105. HSCIC, U. K. National Diabetes Audit. <http://www.hscic.gov.uk/> (2012). at <<http://www.hscic.gov.uk/nda>>
106. Tuomilehto, J. *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1343–1350 (2001).

107. Ferrannini, E. *et al.* beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 493–500 (2005).
108. Groop, L. C. & Ferrannini, E. Insulin action and substrate competition. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.* **7**, 1007–1032 (1993).
109. Guillausseau, P. J., Tielmans, D., Virally-Monod, M. & Assayag, M. Diabetes: from phenotypes to genotypes. *Diabetes Metab.* **23 Suppl 2**, 14–21 (1997).
110. WHO & International Diabetes Foundation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation World Health Organization. *Geneva: World Health Organization* (2006).
111. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. (2013).
112. Nathan, D. M. *et al.* Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* **30**, 753–759 (2007).
113. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27 Suppl 1**, S11–14 (2004).
114. Santaguida, P. L. *et al.* Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)* 1–11 (2005).
115. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **23**, 579–593 (2006).

116. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE: Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. (2013).
117. Hinnouho, G.-M. *et al.* Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur. Heart J.* **36**, 551–559 (2015).
118. Umpierre, D., Ribeiro, P. a. B., Schaan, B. D. & Ribeiro, J. P. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* **56**, 242–251 (2013).
119. Norris, S. L. *et al.* Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004095 (2005).
doi:10.1002/14651858.CD004095.pub2
120. Wilmot, E. G. *et al.* Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **55**, 2895–2905 (2012).
121. Sauvanet, J.-P. [Diabetes and tobacco, a dangerous combination]. *Soins Rev. Réf. Infirm.* 2S4–10 (2014).
122. Emdin, C. A. *et al.* Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **313**, 603–615 (2015).
123. Williams, B. Treating hypertension in patients with diabetes: when to start and how low to go? *JAMA* **313**, 573–574 (2015).
124. Müller-Wieland, D. *et al.* Treat-to-target versus dose-adapted statin treatment of cholesterol to reduce cardiovascular risk. *Eur. J. Prev. Cardiol.* (2015).
doi:10.1177/2047487314567001

125. Wilding, J. Managing patients with type 2 diabetes and obesity. *The Practitioner* **259**, 25–28, 3 (2015).
126. Lyon, A. W., Higgins, T., Wesenberg, J. C., Tran, D. V. & Cembrowski, G. S. Variation in the Frequency of Hemoglobin A1c (HbA1c) Testing: Population Studies Used to Assess Compliance with Clinical Practice Guidelines and Use of HbA1c to Screen for Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol. Online* **3**, 411–417 (2009).
127. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* **35 Suppl 1**, S11–63 (2012).
128. Ismail-Beigi, F. *et al.* Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann. Intern. Med.* **154**, 554–559 (2011).
129. Akalin, S. *et al.* Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int. J. Clin. Pract.* **63**, 1421–1425 (2009).
130. Franco, O. H., Steyerberg, E. W., Hu, F. B., Mackenbach, J. & Nusselder, W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* **167**, 1145–1151 (2007).
131. Fagot-Campagna, A., Bourdel-Marchasson, I. & Simon, D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab.* **31 Spec No 2**, 5S35–35S52 (2005).
132. Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J. S. & Vestergaard, H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1422–1426 (2004).

133. Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A. & Cosentino, F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur. Heart J.* **34**, 2436–2443 (2013).
134. de Galan, B. E. *et al.* Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* **52**, 2328–2336 (2009).
135. ADVANCE Collaborative Group *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2560–2572 (2008).
136. Control Group *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* **52**, 2288–2298 (2009).
137. Reaven, P. D. *et al.* Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* **58**, 2642–2648 (2009).
138. Balkau, B. *et al.* O26 Les patients diabétiques de type 2 (DT2) avec un bon contrôle glycémique sous insuline ont moins d'événements cardiovasculaires et de mortalité: résultats de l'étude CREDIT. *Diabetes Metab.* **41**, A8 (2015).
139. Liew, G., Michaelides, M. & Bunce, C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open* **4**, e004015 (2014).
140. Gross, J. L. *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* **28**, 164–176 (2005).

141. Adler, A. I., Erqou, S., Lima, T. a. S. & Robinson, A. H. N. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia* **53**, 840–849 (2010).
142. Bourdel Marchasson, I. *et al.* Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes. *J. Nutr. Health Aging* **13**, 685–691 (2009).
143. Karoli, R., Bhat, S., Fatima, J. & Priya, S. A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **18**, 552–557 (2014).
144. Nouwen, A. *et al.* Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* **34**, 752–762 (2011).
145. Umegaki, H. *et al.* Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.* **13**, 28–34 (2013).
146. Tryggestad, J. B. & Willi, S. M. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. *J. Diabetes Complications* (2014).
doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009
147. Kent, S. Is diabetes a form of accelerated aging? *Geriatrics* **31**, 140, 145, 149–151 (1976).
148. Cheng, G., Huang, C., Deng, H. & Wang, H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern. Med. J.* **42**, 484–491 (2012).
149. Li, J. *et al.* Diabetes mellitus and dementia - a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **18**, 1778–1789 (2014).

150. Geijselaers, S. L. C., Sep, S. J. S., Stehouwer, C. D. A. & Biessels, G. J. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2014). doi:10.1016/S2213-8587(14)70148-2
151. Jellinger, K. A. & Attems, J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **119**, 421–433 (2010).
152. Haj-Hassan, S. *et al.* A-28Vascular Risk and Cognitive Decline in Older Adults with and without Mild Cognitive Impairment (MCI). *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* **29**, 513 (2014).
153. Stewart, R., Prince, M. & Mann, A. Age, vascular risk, and cognitive decline in an older, British, African-Caribbean population. *J. Am. Geriatr. Soc.* **51**, 1547–1553 (2003).
154. Knopman, D. *et al.* Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* **56**, 42–48 (2001).
155. Kalmijn, S., Feskens, E. J., Launer, L. J. & Kromhout, D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke J. Cereb. Circ.* **27**, 2230–2235 (1996).
156. Kanaya, A. M., Barrett-Connor, E., Gildengorin, G. & Yaffe, K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1327–1333 (2004).
157. Fontbonne, A., Berr, C., Ducimetière, P. & Alperovitch, A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* **24**, 366–370 (2001).
158. Nguyen, H. T., Black, S. A., Ray, L. A., Espino, D. V. & Markides, K. S. Predictors of decline in MMSE scores among older Mexican Americans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **57**, M181–185 (2002).

159. Hommet, C. *et al.* Diabetes and cognition in the elderly. *Ann. Gérontologie* **2**, 99–108 (2009).
160. Spijkerman, A. M. W. *et al.* Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care* **26**, 2604–2608 (2003).
161. Flores-Le Roux, J. A. *et al.* Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* **10**, 39 (2011).
162. Plantinga, L. C. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **5**, 673–682 (2010).
163. Evaristo-Neto, A. D., Foss-Freitas, M. C. & Foss, M. C. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural community of Angola. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2**, 63 (2010).
164. Xu, W. *et al.* Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* **58**, 71–77 (2009).
165. Okereke, O. I. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1028–1036 (2008).
166. Yaffe, K. *et al.* Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch. Neurol.* **69**, 1170–1175 (2012).
167. Ryan, C. M. & Geckle, M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab. Res. Rev.* **16**, 308–315 (2000).

168. Biessels, G. J., Deary, I. J. & Ryan, C. M. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* **7**, 184–190 (2008).
169. Jacqmin-Gadda, H. *et al.* 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur. J. Epidemiol.* **28**, 493–502 (2013).
170. Jacqmin-Gadda, H., Commenges, D. & Dartigues, J.-F. Random change point model for joint modeling of cognitive decline and dementia. *Biometrics* **62**, 254–260 (2006).
171. McCrimmon, R. J., Ryan, C. M. & Frier, B. M. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* **379**, 2291–2299 (2012).
172. Whitmer, R. A. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **7**, 373–380 (2007).
173. Nooyens, A. C. J., Baan, C. A., Spijkerman, A. M. W. & Verschuren, W. M. M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* **33**, 1964–1969 (2010).
174. Kumari, M. & Marmot, M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* **65**, 1597–1603 (2005).
175. Elias, M. F., Elias, P. K., Sullivan, L. M., Wolf, P. A. & D’Agostino, R. B. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol. Aging* **26 Suppl 1**, 11–16 (2005).
176. Gatlin, P. K. & Insel, K. C. Severity of Type 2 Diabetes, Cognitive Function, and Self-Care. *Biol. Res. Nurs.* (2014). doi:10.1177/1099800414557565
177. Biessels, G. J., Strachan, M. W. J., Visseren, F. L. J., Kappelle, L. J. & Whitmer, R. A. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 246–255 (2014).

178. Ryan, C. M. & Geckle, M. O. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1486–1493 (2000).
179. Cukierman-Yaffe, T. *et al.* Relationship between baseline glyceemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* **32**, 221–226 (2009).
180. Maggi, S. *et al.* Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **27**, 24–33 (2009).
181. Luchsinger, J. A. *et al.* Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J. Nutr. Health Aging* **15**, 445–449 (2011).
182. Ryan, C. M. *et al.* Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 345–351 (2006).
183. Stratton, I. M. *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **321**, 405–412 (2000).
184. Ng, T. P. *et al.* Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis. JAD* **41**, 61–68 (2014).
185. Moore, E. M. *et al.* Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* **36**, 2981–2987 (2013).
186. Hsu, C.-C., Wahlqvist, M. L., Lee, M.-S. & Tsai, H.-N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J. Alzheimers Dis. JAD* **24**, 485–493 (2011).

187. Imfeld, P., Bodmer, M., Jick, S. S. & Meier, C. R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 916–921 (2012).
188. Areosa, S. A. & Grimley, E. V. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003804 (2002). doi:10.1002/14651858.CD003804
189. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352**, 854–865 (1998).
190. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* **317**, 703–713 (1998).
191. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352**, 837–853 (1998).
192. Chatterjee, S., Sharma, A., Lichstein, E. & Mukherjee, D. Intensive glucose control in diabetics with an acute myocardial infarction does not improve mortality and increases risk of hypoglycemia—a meta-regression analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **11**, 100–104 (2013).
193. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2545–2559 (2008).
194. Terry, T., Raravikar, K., Chokrungrvaranon, N. & Reaven, P. D. Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes?

- Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT. *Curr. Cardiol. Rep.* **14**, 79–88 (2012).
195. Lipska, K. J. *et al.* HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* **36**, 3535–3542 (2013).
196. Whitmer, R. A., Karter, A. J., Yaffe, K., Quesenberry, C. P. & Selby, J. V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **301**, 1565–1572 (2009).
197. Thorpe, C. T. *et al.* Tight Glycemic Control and Use of Hypoglycemic Medications in Older Veterans With Type 2 Diabetes and Comorbid Dementia. *Diabetes Care* (2015). doi:10.2337/dc14-0599
198. Walker, J. G. *et al.* Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 194–203 (2012).
199. Richard, E., Moll van Charante, E. P. & van Gool, W. A. Vascular risk factors as treatment target to prevent cognitive decline. *J. Alzheimers Dis. JAD* **32**, 733–740 (2012).
200. Katon, W. *et al.* Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 410–417 (2012).
201. Singh, B. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and association with mild cognitive impairment: the Mayo Clinic Study of Aging. *Mayo Clin. Proc.* **88**, 1222–1230 (2013).

202. Peng, Y.-H. *et al.* Adult asthma increases dementia risk: a nationwide cohort study. *J. Epidemiol. Community Health* **69**, 123–128 (2015).
203. Antonetti, D. A., Klein, R. & Gardner, T. W. Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1227–1239 (2012).
204. Callaghan, B. C., Little, A. A., Feldman, E. L. & Hughes, R. A. C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **6**, CD007543 (2012).
205. Sima, A. A. F., Kamiya, H., Kamiya, H. & Li, Z. G. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur. J. Pharmacol.* **490**, 187–197 (2004).
206. Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* **5**, 64–74 (2006).
207. Last, D. *et al.* Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care* **30**, 1193–1199 (2007).
208. Cholerton, B., Baker, L. D. & Craft, S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur. J. Pharmacol.* **719**, 170–179 (2013).
209. Brundel, M., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. Brain imaging in type 2 diabetes. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **24**, 1967–1981 (2014).
210. den Heijer, T. *et al.* Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* **46**, 1604–1610 (2003).
211. Schmidt, R. *et al.* Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* **53**, 687–692 (2004).

212. Korf, E. S. C., White, L. R., Scheltens, P. & Launer, L. J. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* **29**, 2268–2274 (2006).
213. Launer, L. J. *et al.* Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* **10**, 969–977 (2011).
214. Araki, Y. *et al.* MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology* **36**, 101–103 (1994).
215. Manschot, S. M. *et al.* Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **55**, 1106–1113 (2006).
216. van Harten, B., de Leeuw, F.-E., Weinstein, H. C., Scheltens, P. & Biessels, G. J. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* **29**, 2539–2548 (2006).
217. van Harten, B., Oosterman, J. M., Potter van Loon, B.-J., Scheltens, P. & Weinstein, H. C. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. Neurol.* **57**, 70–74 (2007).
218. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J. & Kivimäki, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* **379**, 2279–2290 (2012).
219. Marmot, M. & Brunner, E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int. J. Epidemiol.* **34**, 251–256 (2005).
220. Ferrie, J. E. *et al.* Non-response to baseline, non-response to follow-up and mortality in the Whitehall II cohort. *Int. J. Epidemiol.* **38**, 831–837 (2009).

221. Tabák, A. G. *et al.* Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* **373**, 2215–2221 (2009).
222. Heim, A. W. A.H.4 Group Test of General Intelligence. *Windsor UK NFER-Nelson Publ. Co. Ltd* (1970).
223. Borkowski, J. G., Benton, A. L. & Spreen, O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* **5**, 135–140 (1967).
224. Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., Schneider, J. A. & Bennett, D. A. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology* **75**, 1070–1078 (2010).
225. Global Recommendations on Physical activity for Health. *WHO* at http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
226. Rawlings, A. M. *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **161**, 785–793 (2014).
227. Schnaider Beerli, M. *et al.* Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* **63**, 1902–1907 (2004).
228. Roberts, R. O. *et al.* Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* **65**, 1066–1073 (2008).
229. Spauwen, P. J. J., Köhler, S., Verhey, F. R. J., Stehouwer, C. D. A. & van Boxtel, M. P. J. Effects of Type 2 Diabetes on 12-Year Cognitive Change: Results from the Maastricht Aging Study. *Diabetes Care* (2012). doi:10.2337/dc12-0746
230. Yaffe, K. *et al.* Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* **63**, 658–663 (2004).

231. Crane, P. K. *et al.* Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.* **369**, 540–548 (2013).
232. Christman, A. L. *et al.* Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* **54**, 1645–1652 (2011).
233. Kloppenborg, R. P., van den Berg, E., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur. J. Pharmacol.* **585**, 97–108 (2008).
234. Neumann, K. F. *et al.* Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr. Alzheimer Res.* **5**, 438–447 (2008).
235. Bourdel-Marchasson, I., Mouries, A. & Helmer, C. Hyperglycaemia, microangiopathy, diabetes and dementia risk. *Diabetes Metab.* **36 Suppl 3**, S112–118 (2010).
236. de Bresser, J. *et al.* Microvascular Determinants of Cognitive Decline and Brain Volume Change in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **30**, 381–386 (2010).
237. Sarwar, N. *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* **375**, 2215–2222 (2010).
238. Li, G. *et al.* Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 474–480 (2014).
239. Weiss, I. A., Valiquette, G. & Schwarcz, M. D. Impact of glycemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiol. Rev.* **17**, 165–175 (2009).

240. Orchard, T. J., Forrest, K. Y., Ellis, D. & Becker, D. J. Cumulative glycaemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycaemic threshold revisited. *Arch. Intern. Med.* **157**, 1851–1856 (1997).
241. Tuligenga, R. H. *et al.* Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 228–235 (2014).
242. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* **8**, 336–341 (2010).
243. Higgins, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, d5928 (2011).
244. Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G. & editors. Analysing and presenting results. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 [updated September 2006]. *John Wiley Sons Ltd* (2006).
245. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560 (2003).
246. Naor, M., Steingrüber, H. J., Westhoff, K., Schottenfeld-Naor, Y. & Gries, A. F. Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control. *J. Diabetes Complications* **11**, 40–46 (1997).
247. Testa, M. A. & Simonson, D. C. Health economic benefits and quality of life during improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1490–1496 (1998).
248. Bode, B. W. *et al.* Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized

- controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* **12**, 604–612 (2010).
249. Seaquist, E. R. *et al.* Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J. Diabetes Complications* **27**, 485–491 (2013).
250. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* **22**, 1125–1136 (1999).
251. Koekkoek, P. S. *et al.* Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes--the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J. Neurol. Sci.* **314**, 71–77 (2012).
252. Cukierman-Yaffe, T. *et al.* Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 562–572 (2014).
253. Kawamura, T., Umemura, T. & Hotta, N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J. Diabetes Investig.* **3**, 413–423 (2012).
254. Gurland, B. *et al.* The Comprehensive assessment and Referral Evaluation (CARE)--rationale, development and reliability. *Int. J. Aging Hum. Dev.* **8**, 9–42 (1977).
255. Gurland, B., Wilder, D., Cross, P., Teresi, J. & Barrett, V. Screening scales for dementia: towards reconciliation of conflicting cross-cultural findings. *Int J Geriatr Psychiatry.* 105–113 (1992).
256. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* **329**, 977–986 (1993).

257. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R. & Neil, H. A. W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1577–1589 (2008).
258. Rydén, L. *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* **28**, 88–136 (2007).
259. Aung, P. P. *et al.* Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **29**, 328–336 (2012).
260. Bruce, D. G. *et al.* Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* **52**, 1808–1815 (2009).
261. Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* **61**, 661–666 (2004).
262. Formiga, F. *et al.* Diabetes mellitus as a risk factor for functional and cognitive decline in very old people: the octabaix study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **15**, 924–928 (2014).
263. Gregg, E. W. *et al.* Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch. Intern. Med.* **160**, 174–180 (2000).
264. Haan, M. N., Shemanski, L., Jagust, W. J., Manolio, T. A. & Kuller, L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* **282**, 40–46 (1999).

265. Logroscino, G., Kang, J. H. & Grodstein, F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ* **328**, 548 (2004).
266. Luchsinger, J. A. *et al.* Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* **64**, 570–575 (2007).
267. Mayeda, E. R. *et al.* Type 2 Diabetes and Cognitive Decline Over 14 Years in Middle-Aged African Americans and Whites: The ARIC Brain MRI Study. *Neuroepidemiology* **43**, 220–227 (2014).
268. Rawlings, A. M. *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **161**, 785–793 (2014).
269. Weinstein, G. *et al.* Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology* **84**, 2329–2337 (2015).
270. Alagiakrishnan, K., Sankaralingam, S., Ghosh, M., Mereu, L. & Senior, P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov. Med.* **16**, 277–286 (2013).
271. Freiherr, J. *et al.* Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* **27**, 505–514 (2013).
272. Zolezzi, J. M. & Inestrosa, N. C. Peroxisome proliferator-activated receptors and Alzheimer's disease: hitting the blood-brain barrier. *Mol. Neurobiol.* **48**, 438–451 (2013).
273. Akter, K. *et al.* Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71**, 365–376 (2011).
274. Read, S., Wu, P. & Biscow, M. Sustained 4-year cognitive and functional response in early Alzheimer's disease with pioglitazone. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, 584–586 (2014).

275. Nissen, S. E. & Wolski, K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch. Intern. Med.* **170**, (2010).
276. Wilson, R. S. *et al.* Cognitive aging and rate of hospitalization in an urban population of older people. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **69**, 447–454 (2014).
277. Tolppanen, A.-M. Prediction of dementia in people with diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **1**, 164–165 (2013).
278. Kaffashian, S. *et al.* Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology* **80**, 1300–1306 (2013).
279. Exalto, L. G. *et al.* Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **1**, 183–190 (2013).
280. Power, M. C., Weuve, J., Sharrett, A. R., Blacker, D. & Gottesman, R. F. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. *Nat. Rev. Neurol.* **11**, 220–229 (2015).
281. Woodside, J. V., Gallagher, N. E., Neville, C. E. & McKinley, M. C. Mediterranean diet interventions to prevent cognitive decline—opportunities and challenges. *Eur. J. Clin. Nutr.* **68**, 1241–1244 (2014).
282. van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A. & de Groot, L. C. Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Adv. Nutr. Bethesda Md* **6**, 154–168 (2015).



Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study

Richard H Tuligenga, Aline Dugravot, Adam G Tabák, Alexis Elbaz, Eric J Brunner, Mika Kivimäki, Archana Singh-Manoux

Summary

Background Type 2 diabetes increases the risk for dementia, but whether it affects cognition before old age is unclear. We investigated whether duration of diabetes in late midlife and poor glycaemic control were associated with accelerated cognitive decline.

Methods 5653 participants from the Whitehall II cohort study (median age 54.4 years [IQR 50.3–60.3] at first cognitive assessment), were classified into four groups: normoglycaemia, prediabetes, newly diagnosed diabetes, and known diabetes. Tests of memory, reasoning, phonemic and semantic fluency, and a global score that combined all cognitive tests, were assessed three times over 10 years (1997–99, 2002–04, and 2007–09). Mean HbA_{1c} was used to assess glycaemic control during follow-up. Analyses were adjusted for sociodemographic characteristics, health-related behaviours, and chronic diseases.

Findings Compared with normoglycaemic participants, those with known diabetes had a 45% faster decline in memory (10 year difference in decline -0.13 SD, 95% CI -0.26 to -0.00 ; $p=0.046$), a 29% faster decline in reasoning (-0.10 SD, -0.19 to -0.01 ; $p=0.026$), and a 24% faster decline in the global cognitive score (-0.11 SD, -0.21 to -0.02 ; $p=0.014$). Participants with prediabetes or newly diagnosed diabetes had similar rates of decline to those with normoglycaemia. Poorer glycaemic control in participants with known diabetes was associated with a significantly faster decline in memory (-0.12 [-0.22 to -0.01]; $p=0.034$) and a decline in reasoning that approached significance (-0.07 [-0.15 to 0.00]; $p=0.052$).

Interpretation The risk of accelerated cognitive decline in middle-aged patients with type 2 diabetes is dependent on both disease duration and glycaemic control.

Funding US National Institutes of Health, UK Medical Research Council.

Introduction

Dementia represents a serious public health challenge because of ageing populations worldwide.¹ The prevalence of type 2 diabetes is also rising rapidly around the world, and increases the risk of dementia, including Alzheimer's disease.^{2–4} Several studies have shown poorer cognitive performance and faster cognitive decline in people with diabetes than in those without the disease.^{5–9} However, with some notable exceptions,^{5,7,9} most of the evidence for the effect of type 2 diabetes on cognitive ageing comes from studies in elderly populations.^{6,8} Typically, such research is based on adults aged 65 years or older at the start of the study, with follow-up measurement of incident dementia. Some researchers believe that diabetes does not necessarily affect cognition before old age,^{10,11} the implication being that the association between the two exists not because diabetes is a risk factor for dementia, but because of shared risk factors such as hypertension. Since dementia is a progressive disease involving cognitive decline over several years,^{12,13} investigation is needed to determine whether diabetes affects cognitive decline before old age.

Our aim was to assess whether, compared with normoglycaemia, type 2 diabetes and prediabetes¹⁴

are associated with faster cognitive decline from late midlife (age 55 years) to early old age (age 65 years), an age range in which dementia is uncommon. We also aimed to examine the possibility of a dose-response relation by investigating the role of duration of diabetes (the underlying hypothesis being that if diabetes is a risk factor for cognition then longer exposure to diabetes would have a stronger effect on cognitive decline) and to investigate whether glycaemic control (measured by HbA_{1c}), including among individuals with type 2 diabetes, is associated with cognitive decline.

Methods

Study design and participants

The Whitehall II study was established in 1985 with the recruitment of British civil servants aged 35–55 years from 20 London-based departments to investigate determinants of chronic diseases, with the baseline assessment taking place in 1985–88.¹⁵ Clinical examinations were also done in 1991–93, 1997–99, 2002–04, and 2007–09. Cognitive testing was introduced to the study in 1997–99 and repeated in 2002–04 and 2007–09. Written informed consent from participants and research ethics approvals (University College London

Lancet Diabetes Endocrinol

2014; 2: 228–35

Published Online

December 19, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70192-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70192-X)

See [Comment](#) page 188

INSERM U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

(R H Tuligenga MD,

A Dugravot MSc, A Elbaz MD,

A Singh-Manoux PhD);

Université Paris Sud 11, Paris,

France (R H Tuligenga);

Departments of Epidemiology

and Public Health, University

College London, London, UK

(A G Tabák MD, E J Brunner PhD,

M Kivimäki PhD,

A Singh-Manoux); Centre de

Gérontologie, Hôpital Ste

Périne, AP-HP, Paris, France

(A Singh-Manoux); Université de

Versailles St-Quentin-en-

Yvelines, Versailles, France

(A Dugravot, A Singh-Manoux);

and First Department of

Medicine, Semmelweis

University Faculty of Medicine,

Budapest, Hungary (A G Tabák)

Correspondence to:

Dr Archana Singh-Manoux,

INSERM U1018, Centre for

Research in Epidemiology and

Population Health, Hôpital Paul

Brousse, 94807 Villejuif CEDEX,

France

[archana.singh-manoux@](mailto:archana.singh-manoux@inserm.fr)

inserm.fr

ethics committee) were renewed at each contact; the most recent approval was from the Joint University College London/University College London Hospital Committee on the Ethics of Human Research (Committee Alpha), reference number 85/0938.

Measurements

We ascertained type 2 diabetes status in 1991–93 and 1997–99. We took venous blood samples after a minimum 5 h fast, followed by a 75 g, 2 h oral glucose tolerance test. Blood samples were drawn into fluoride monovette tubes and centrifuged on site. We measured blood glucose using the glucose oxidase method.¹⁶ Type 2 diabetes was defined by WHO criteria,¹⁷ based on a fasting glucose of 7.0 mmol/L or more, or a 2 h postload glucose of 11.1 mmol/L or more. Participants who met these criteria at the 1991–93 examination or who had known diabetes in 1997–99 (ie, doctor-diagnosed diabetes or use of antidiabetic drugs) were classified as known diabetes. Those without a history of diabetes, but who met the diabetes criteria at the 1997–99 examination were classified as newly diagnosed diabetes. Non-diabetic participants were classified as prediabetic if their fasting plasma glucose concentration was between 6.1 and less than 7.0 mmol/L and their 2 h postload glucose concentration was less than 7.8 mmol/L (impaired fasting glucose), or if their fasting glucose was less than 7.0 mmol/L and their 2 h postload plasma glucose concentration was between 7.8 and less than 11.1 mmol/L (impaired glucose tolerance).¹⁷ Others were classified as normoglycaemic.

Glycaemic control was characterised by HbA_{1c}, which was measured in EDTA (edetic acid) whole blood on a calibrated high-performance liquid chromatography system with automated haemolysis before injection. We used mean values from 2002–04 and 2007–09 measurements to represent glycaemic control during follow-up.

We used a comprehensive battery of cognitive tests appropriate for middle-aged individuals.¹⁸ Short-term verbal memory was tested with a 20-word free-recall test in which participants were presented a list of 20 one-syllable or two-syllable words at intervals of 2 s and were asked to recall in writing as many of the words as possible, in any order, in 2 min. We used the Alice Heim 4-I test¹⁹ to assess inductive reasoning, measuring the ability of participants to identify patterns and infer principles and rules. This test consists of a series of 65 verbal and mathematical reasoning items of increasing difficulty; participants had 10 min to do the test. Verbal fluency was assessed with tests of phonemic fluency (words beginning with s) and semantic fluency (animal names),²⁰ with 1 min allowed for each test. We standardised the results of the four tests to Z scores using the mean and SD from the 1997–99 assessments, and averaged them to create a global cognitive score. The global cognitive score was then re-standardised so

that the mean was 0 and the SD was 1. Previous research has used global scores constructed in this way to minimise problems caused by measurement error in the individual tests²¹ and to allow comparison of findings across studies when effects are not limited to one cognitive domain. For all cognitive tests, including the global score, we used standardised values in the regression analysis to allow comparison of beta coefficients between results for the different tests.

Covariates included sociodemographic characteristics, health-related behaviours, and chronic diseases. Sociodemographic characteristics were age, sex, marital status (single, divorced, widowed, married, or cohabiting) and education (low [did not complete secondary school], middle [secondary school], and high [university degree or higher]). Health-related behaviours were smoking (current smoker, ex-smoker, or never smoked), alcohol consumption per week (abstainer [zero units], moderate drinker [one to 21 units for men, one to 14 units for women], or heavy drinker [more than 21 units for men, more than 14 units for women]), adequate physical activity (yes or no; as per WHO recommendations,²² assessed via a 20-item questionnaire); and frequency of fruit and vegetable consumption (less than once daily, once daily, or more frequently). Chronic disease covariates (based on self-report of doctor diagnosis and corroborated in medical records) were coronary heart disease, stroke, hypertension (defined as blood pressure of 140/90 mm Hg or higher, or use of antihypertensive drugs), respiratory disease, total cholesterol, obesity (BMI of 30 kg/m² or greater), use of antidepressants, and use of lipid-lowering drugs.

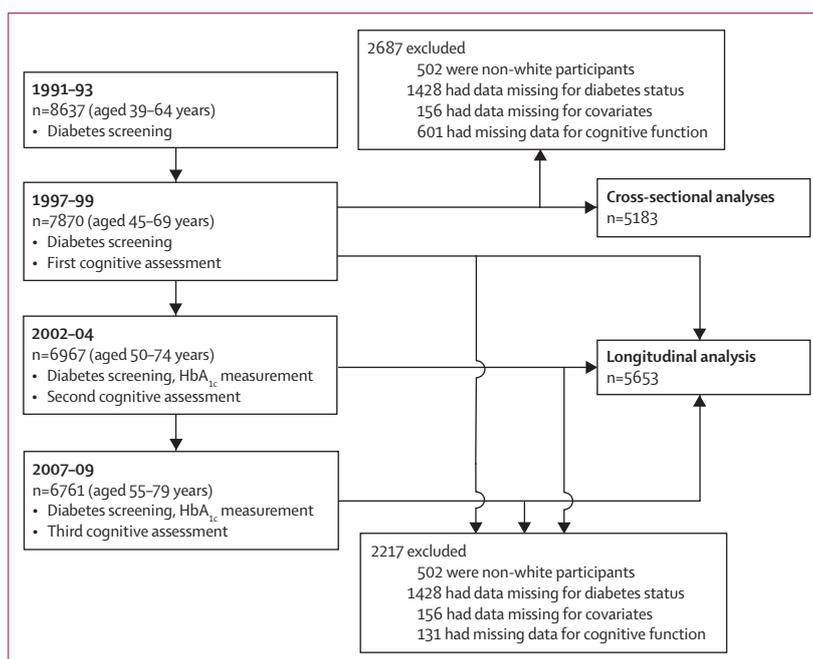


Figure: Study profile

Statistical analysis

We examined associations between baseline characteristics and diabetes status using χ^2 squared tests (categorical data) and analysis of variance (continuous data). We did cross-sectional analyses for diabetes status and cognitive measures from 1997–99 using linear regression. We used three sets of adjustments with measures from 1997–99: model 1 was adjusted for sociodemographic measures only; model 2 also included health-related behaviours; and model 3 also included chronic diseases.

For longitudinal analyses, we used linear mixed models to examine the association of diabetes status in 1997–99 with cognitive decline over 10 years (1997–99, 2002–04, and 2007–09). In these models, fixed effects were terms for time, main effect terms for diabetes status and all covariates (main effects for covariates allow for adjustment of their cross-sectional effect on cognitive function), and interactions between time and all variables in the model. The interaction between a variable and time represents its effect on cognitive decline, and inclusion of interactions with time for all covariates allows the estimation of diabetes and cognitive decline to be adjusted for the effect of all covariates on cognitive decline. Both the intercept and the slope were fitted as random effects, allowing individuals to have different cognitive scores at baseline and different rates of cognitive decline during follow-up.

Age was centred at the median on the basis of the 1997–99 assessment and used as the timescale in the longitudinal analyses. This term was divided by ten; thus, the coefficient associated with unit change in time

represents cognitive decline over 10 years to match the 10 year follow-up. These analyses were also adjusted for age at the start of the cognitive follow-up and included covariates from 1997–99 across the three models, as in the cross-sectional analyses. The normoglycaemia group was used as the reference group to calculate differences in cognitive decline in the prediabetes and diabetes groups.

To allow interpretation of the cross-sectional and longitudinal estimates, we compared them with the effect of age on cognition by dividing the estimate by the effect of a 1 year increase in age on cognition. We calculated the effect of age by regression of the standardised 1997–99 cognitive score on age.

In the final analyses, we examined whether poorer glycaemic control, modelled as a one percentage point increment in HbA_{1c}, was associated with cognitive decline in participants with normoglycaemia, prediabetes, newly diagnosed diabetes, or known diabetes. The normal distribution of the HbA_{1c} measure allowed the use of a one percentage point increment as the exposure in these analyses, which were done by use of linear mixed models with an interaction term between diabetes status, HbA_{1c}, and time of follow-up to estimate cognitive decline associated with a one percentage point increase in HbA_{1c}.

Non-white participants (n=502) were excluded from the main analyses because a test of interaction showed the association of diabetes with cognition to differ in this subgroup (p=0.0013 for the global cognitive score), and small numbers precluded further analyses. However, to

| | Normoglycaemia (n=4703) | Prediabetes* (n=648) | Newly diagnosed diabetes (n=115) | Known diabetes (n=187) | p value |
|---|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------|
| Age (years) | 55.1 (5.9) | 57.5 (6.1) | 59.0 (6.1) | 57.4 (6.3) | <0.0001 |
| Men | 3428 (73%) | 474 (73%) | 81 (70%) | 130 (70%) | 0.71 |
| Single, divorced, or widowed | 1106 (24%) | 146 (23%) | 32 (28%) | 47 (25%) | 0.61 |
| Low education | 2018 (43%) | 292 (45%) | 56 (49%) | 93 (50%) | 0.14 |
| Heavy alcohol consumption† | 1270 (27%) | 195 (30%) | 26 (23%) | 52 (28%) | 0.26 |
| Current smoker | 482 (10%) | 48 (7%) | 12 (10%) | 14 (7%) | 0.10 |
| Inadequate physical activity‡ | 3522 (75%) | 477 (74%) | 92 (80%) | 153 (82%) | 0.08 |
| Fruit and vegetable intake less than once daily | 1218 (26%) | 144 (22%) | 27 (23%) | 41 (22%) | 0.14 |
| Respiratory illness | 351 (7%) | 43 (7%) | 6 (5%) | 20 (11%) | 0.23 |
| Total cholesterol (mmol/L) | 5.91 (1.05) | 6.12 (1.06) | 6.12 (1.12) | 5.92 (1.03) | <0.0001 |
| Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²) | 561 (12%) | 124 (19%) | 20 (17%) | 43 (23%) | <0.0001 |
| Hypertension | 1134 (24%) | 257 (40%) | 53 (46%) | 88 (47%) | <0.0001 |
| Stroke | 14 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (1%) | 2 (1%) | 0.17 |
| Coronary heart disease | 240 (5%) | 44 (7%) | 14 (12%) | 21 (11%) | <0.0001 |
| Use of antidepressant drugs | 129 (3%) | 12 (2%) | 5 (4%) | 5 (3%) | 0.39 |
| Use of lipid-lowering drugs | 122 (3%) | 22 (3%) | 9 (8%) | 14 (7%) | <0.0001 |

Data are n (%) or mean (SD). *Prediabetes was defined with a 75 g oral glucose tolerance test as one of two states: impaired fasting glucose, defined as fasting plasma glucose between 6.1 mmol/L and less than 7.0 mmol/L, without impaired glucose tolerance; or impaired glucose tolerance, defined as fasting glucose of less than 7.0 mmol/L and a 2 h postload plasma glucose concentration between 7.8 mmol/L and less than 11.1 mmol/L. †More than 21 units per week for men and more than 14 units per week for women. ‡Less than WHO recommendations.²³

Table 1: Characteristics of the study population, by diabetes status in 1997–99

allow comparison, we examined cognitive decline as a function of diabetes status (yes or no) in these participants. We also did sensitivity analyses to assess the robustness of our main findings. These were: replacing the hypertension measure in model 3 with systolic and diastolic blood pressure as continuous variables; removing from the analysis all participants who became diabetic after the clinical examination in 1997–99, based on clinical assessments in 2002–04 and 2007–09; using an alternative classification of diabetes status in which newly diagnosed diabetes and known diabetes were replaced with diabetes diagnosis 0–1.5 years ago and diabetes diagnosis more than 1.5 years ago, respectively, on the basis of age at diagnosis of diabetes and age at the 1997–99 clinical assessment; using all covariates as time-dependent variables; and using a multiple imputation, chained-equations method to replace missing data for cognition and covariates during follow-up, using all available data for exposures, outcomes, and covariates in the analysis. All analyses were done in Stata SE version 12 for Windows (StataCorp, 2011). *p* values were two sided and *p*<0.05 was regarded as significant.

Role of the funding source

The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Of the 10 308 participants recruited at the beginning of the study in 1985–88, 8637 (84%) attended the diabetes screening in 1991–93, and 7870 (76%) attended in 1997–99 when the first cognitive assessment took place (figure). The median age of participants was 54.4 years (IQR 50.3–60.3) in 1997–99, 59.9 years (55.8–65.7) in 2002–04, and 64.7 years (60.8–70.6) in 2007–09. No differences in sex (interaction *p*=0.15–0.97) or age (interaction *p*=0.39–0.77) were noted in associations of diabetes with cognitive decline, leading us to combine men and women and all age groups in the analyses and to adjust the models for age and sex.

Table 1 shows the characteristics of the study population by diabetes status in 1997–99. The mean duration of diabetes in participants with known diabetes was 4.95 (SD 2.21) years. Of the 5653 people included in the longitudinal analyses, 4073 (72%) had cognitive data recorded at all three assessments, 1000 (18%) at two assessments, and 580 (10%) at one assessment. Compared with individuals not included in the longitudinal analyses, the samples consisted of younger participants (mean age 55.5 vs 57.1 years, *p*<0.0001), and contained more men (4113 [73%] of 5653 vs 1360 [61%] of 2217, *p*<0.0001), and more educated individuals (1678 [30%] of 5653 vs 542 [24%] of 2217 with a university degree, *p*<0.0001).

Age was inversely associated with cognition; a 1 year increase in age was associated with a -0.039 SD (95% CI -0.043 to -0.035) decrement in memory, a -0.035 SD (-0.039 to -0.030) decrement in reasoning, a -0.036 SD (-0.041 to -0.032) decrement in phonemic fluency, a -0.040 SD (-0.044 to -0.035) decrement in semantic fluency, and a -0.050 SD (-0.054 to -0.046) decrement in global cognitive score (all *p*<0.0001).

Cross-sectional analyses were based on 5183 people with complete cognitive data in 1997–99; 606 (12%) had prediabetes, 110 (2%) had newly diagnosed diabetes, and 146 (3%) had known diabetes. Compared with normoglycaemic individuals, those with known diabetes had a -0.16 SD (95% CI -0.30 to -0.02) lower score in reasoning in the fully adjusted model (model 3; *p*=0.023; table 2), although the results for the other cognitive measures (including global cognitive score) were not significant. The coefficient from model 3 in individuals with known diabetes corresponds to an age effect of roughly 4.6 years for reasoning.

| | Model 1 | Model 2 | Model 3 |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Memory | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.05 (-0.13 to 0.03) | -0.05 (-0.13 to 0.03) | -0.04 (-0.13 to 0.04) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.09 (-0.27 to 0.09) | -0.08 (-0.26 to 0.10) | -0.07 (-0.25 to 0.12) |
| Known diabetes | 0.01 (-0.15 to 0.17) | 0.02 (-0.14 to 0.17) | 0.03 (-0.13 to 0.18) |
| Reasoning | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | 0.03 (-0.04 to 0.10) | 0.02 (-0.05 to 0.09) | 0.03 (-0.04 to 0.10) |
| Newly diagnosed diabetes | 0.05 (-0.12 to 0.21) | 0.06 (-0.10 to 0.22) | 0.07 (-0.09 to 0.23) |
| Known diabetes | -0.19 (-0.33 to -0.05)* | -0.18 (-0.32 to -0.04)† | -0.16 (-0.30 to -0.02)‡ |
| Phonemic fluency | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.05 (-0.13 to 0.03) | -0.06 (-0.14 to 0.02) | -0.05 (-0.13 to 0.03) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.03 (-0.21 to 0.15) | -0.02 (-0.20 to 0.16) | -0.01 (-0.18 to 0.17) |
| Known diabetes | -0.07 (-0.23 to 0.08) | -0.07 (-0.23 to 0.08) | -0.05 (-0.21 to 0.10) |
| Semantic fluency | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.03 (-0.11 to 0.05) | -0.03 (-0.11 to 0.05) | -0.03 (-0.11 to 0.05) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.09 (-0.26 to 0.09) | -0.08 (-0.25 to 0.10) | -0.07 (-0.24 to 0.11) |
| Known diabetes | -0.13 (-0.28 to 0.02) | -0.12 (-0.27 to 0.03) | -0.11 (-0.27 to 0.04) |
| Global score | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.03 (-0.11 to 0.04) | -0.04 (-0.12 to 0.03) | -0.03 (-0.11 to 0.04) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.05 (-0.22 to 0.11) | -0.04 (-0.21 to 0.12) | -0.02 (-0.19 to 0.14) |
| Known diabetes | -0.13 (-0.28 to 0.01) | -0.12 (-0.26 to 0.02) | -0.10 (-0.25 to 0.04) |

Data are beta coefficients (95% CI) based on standardised cognitive scores (mean =0, SD=1). *p* values for significant results (*p*<0.05) compared with reference group are indicated by footnotes. Model 1 is adjusted for age, sex, marital status, and education. Model 2 is adjusted for same parameters as model 1 plus health-related behaviours (smoking, alcohol, physical activity, and fruit and vegetable consumption). Model 3 is adjusted for same parameters as model 2 plus coronary heart disease, stroke, hypertension, respiratory disease, total cholesterol, obesity, use of antidepressants, and use of lipid-lowering drugs. *n* for normoglycaemia is 4321; *n* for prediabetes is 606; *n* for newly diagnosed diabetes is 110; and *n* for known diabetes is 146. **p*=0.008. †*p*=0.011. ‡*p*=0.023.

Table 2: Estimated differences in cognitive function, as a function of diabetes status (cross-sectional analysis at 1997–99 assessment)

| | Model 1 | Model 2 | Model 3 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Memory | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | 0.02 (-0.05 to 0.09) | 0.02 (-0.05 to 0.09) | 0.02 (-0.05 to 0.09) |
| Newly diagnosed diabetes | 0.07 (-0.09 to 0.22) | 0.06 (-0.10 to 0.21) | 0.06 (-0.10 to 0.21) |
| Known diabetes | -0.13 (-0.26 to -0.01)* | -0.13 (-0.26 to -0.00)† | -0.13 (-0.26 to -0.00)‡ |
| Reasoning | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.02 (-0.07 to 0.02) | -0.03 (-0.07 to 0.02) | -0.02 (-0.07 to 0.02) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.04 (-0.14 to 0.06) | -0.04 (-0.15 to 0.06) | -0.05 (-0.15 to 0.06) |
| Known diabetes | -0.10 (-0.19 to -0.01)§ | -0.10 (-0.18 to -0.01)¶ | -0.10 (-0.19 to -0.01) |
| Phonemic fluency | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | 0.02 (-0.04 to 0.08) | 0.02 (-0.04 to 0.07) | 0.02 (-0.04 to 0.08) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.10 (-0.23 to 0.04) | -0.10 (-0.24 to 0.03) | -0.10 (-0.23 to 0.04) |
| Known diabetes | -0.09 (-0.20 to 0.02) | -0.08 (-0.20 to 0.03) | -0.08 (-0.19 to 0.03) |
| Semantic fluency | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | 0.00 (-0.05 to 0.06) | 0.00 (-0.06 to 0.06) | 0.00 (-0.05 to 0.06) |
| Newly diagnosed diabetes | 0.03 (-0.10 to 0.16) | 0.03 (-0.11 to 0.16) | 0.02 (-0.11 to 0.16) |
| Known diabetes | -0.06 (-0.17 to 0.05) | -0.05 (-0.16 to 0.06) | -0.05 (-0.16 to 0.06) |
| Global score | | | |
| Normoglycaemia | .. | .. | .. |
| Prediabetes | -0.00 (-0.05 to 0.05) | -0.00 (-0.05 to 0.05) | -0.00 (-0.05 to 0.05) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.05 (-0.16 to 0.06) | -0.05 (-0.16 to 0.06) | -0.05 (-0.16 to 0.06) |
| Known diabetes | -0.12 (-0.21 to -0.02)** | -0.11 (-0.21 to -0.02)†† | -0.11 (-0.21 to -0.02)‡‡ |

Data are beta coefficients (95% CI) based on standardised cognitive scores (mean=0, SD=1); -0.00 occurs because of rounding. Longitudinal analyses are based on data for cognitive function from 1997–99, 2002–04, 2007–09. p values for significant results (p<0.05) compared with reference group are indicated by footnotes. Model 1 is adjusted for age, sex, marital status, and education. Model 2 is adjusted for same parameters as model 1 plus health-related behaviours (smoking, alcohol, physical activity, and fruit and vegetable consumption). Model 3 is adjusted for same parameters as model 2 plus coronary heart disease, stroke, hypertension, respiratory disease, total cholesterol, obesity, use of antidepressants, and use of lipid-lowering drugs. n for normoglycaemia is 4703; n for prediabetes is 648; n for newly diagnosed diabetes is 115; and n for known diabetes is 187. *p=0.039. †p=0.042. ‡p=0.046. §p=0.028. ¶p=0.028. ||p=0.026. **p=0.014. ††p=0.015. ‡‡p=0.014.

Table 3: Estimated differences in cognitive decline over 10 years, as a function of diabetes status in 1997–99

See Online for appendix

We initially did the longitudinal analyses using a simple binary classification of diabetes status in 1997–99: diabetic versus non-diabetic (normoglycaemia and prediabetes). These results (appendix p 1) show faster declines in reasoning, phonemic fluency, and the global cognitive score in participants with diabetes than in those without diabetes. The effect sizes were larger, albeit with wide CIs, in non-white participants (appendix p 2).

Estimates for decline in the normoglycaemic group—used as a reference in the analyses—are listed in the appendix (p 10). Compared with normoglycaemic participants, those with known diabetes had a 45% faster decline in memory, a 29% faster decline in reasoning, and a 24% faster decline in global cognition; compared with the reference values, 10 year differences in decline were -0.13 SD (-0.26 to -0.00) for memory; -0.10 SD (-0.19 to -0.01) for reasoning, and -0.11 SD (-0.21 to -0.02) for the global cognitive score in model 3

(table 3). The significant decline in participants with known diabetes was equivalent to an age effect of 3.3 years for memory, 2.9 years for reasoning, and 2.2 years for the global cognitive score. Participants with prediabetes and newly diagnosed diabetes did not show faster cognitive decline than those with normoglycaemia (table 3).

Sensitivity analyses showed that replacing hypertension with systolic and diastolic blood pressure as continuous variables in model 3 had little effect on the estimates (appendix p 3); the results were much the same when participants who became diabetic during the period of cognitive testing were removed from the analysis (appendix p 4). Alternative classification of diabetes status (diagnosed 0–1.5 years ago vs more than 1.5 years ago) showed a faster cognitive decline in participants who had been diagnosed with diabetes more than 1.5 years ago than in those diagnosed more recently (appendix p 5). Use of time-dependent covariates in the longitudinal models showed significantly faster decline in reasoning and the global cognitive score in those with known diabetes (appendix p 6). Associations using imputed data showed stronger cross-sectional effects (appendix p 7), but longitudinal results were similar to those from the main analysis (appendix p 8).

Mean HbA_{1c} values were highest in participants with known diabetes (6.84%, SD 1.25) and lowest in those with normoglycaemia (5.40%, 0.40); newly diagnosed individuals (6.27%, 1.10) and participants with prediabetes (5.71%, 0.65) had intermediate values. In the fully adjusted analyses (model 3), a one percentage point increment in HbA_{1c} was associated with a significantly faster decline in memory in participants with known diabetes, and a faster decline in reasoning in those with newly diagnosed (significant [p=0.028]) and known diabetes (approaching significance [p=0.052]; table 4). Using time-dependent covariates rather than those drawn from the 1997–99 assessment showed similar associations (appendix p 9).

Discussion

Our results from a large cohort of middle-aged adults show that participants with known diabetes—ie, those who had diabetes at the start of the study—had an increased rate of cognitive decline during the subsequent 10 year period. The effect of diabetes duration cannot be examined when all diabetes cases are analysed together, showing the pertinence of our research design. Faster cognitive decline in people with long-term diabetes, taking into account both cross-sectional and longitudinal analyses, corresponded to an age effect of 7.5 years for reasoning and roughly 4.4 years for the global cognitive score. Cognitive decline in those with newly diagnosed diabetes and prediabetes was not different from that which occurred in normoglycaemic participants. We noted little attenuation of associations after taking into account potential confounding factors. Our results also

show that in people with diabetes, those with poorer glycaemic control had faster cognitive decline. These findings suggest that duration of diabetes contributes to faster cognitive decline and that good glycaemic control could decrease this risk (panel).

Substantial evidence suggests that diabetes is a risk factor for cognitive decline and dementia.²³ Some previous studies have suggested that the faster rate of cognitive decline affects only elderly people with type 2 diabetes,²³ with the hypothesis being that type 2 diabetes does not affect cognition before old age.^{10,11} However, our results, from participants with median ages of 54, 60, and 65 years at the time of cognitive assessments, show that longer duration of diabetes is associated with more rapid cognitive decline. These findings are in line with previous results suggesting that midlife rather than late-life diabetes is a risk factor for dementia.²⁴ These, along with our results, can be interpreted as showing that longer exposure to diabetes is harmful for cognition. A previous case-control study²⁵ in elderly people showed duration and severity of diabetes to be associated with mild cognitive impairment. Another study⁹ in adults aged 40–83 years, who were followed up for 12 years, showed that the extent of cognitive decline in individuals who developed diabetes during follow-up was between that of individuals without diabetes and those who had diabetes at baseline, albeit not significantly different from either group. Although our finding that cognitive decline was not worse in those with prediabetes is in agreement with that of a previous study²⁶ in elderly women, further research is needed since high glucose concentrations have been associated with an increased risk of dementia in people with glucose concentrations below the clinical threshold of manifest diabetes.²⁷

All cognitive tests used in our analyses have been shown previously to be sensitive to age-related changes in cognition in midlife.¹⁸ In our study, known diabetes was associated with faster decline in memory, reasoning, and the global cognitive score. Although no significant cross-sectional effects were evident for memory, the memory decline over 10 years was 45% faster in participants with known diabetes. Additionally, poor glycaemic control in diabetes was associated with a faster decline in memory and possibly in reasoning. Thus, various components of cognition seem to be affected by type 2 diabetes, as evident in the robust effects on the global cognitive score.

The precise mechanisms that underlie the association of diabetes with cognitive decline and dementia remain unclear. Vascular pathways are considered to be important.³ Diabetes is often associated with common cardiovascular risk factors such as dyslipidaemia, hypertension, and obesity.²⁸ Complications related to microangiopathy have also been implicated.²⁹ Heterogeneous cerebral lesions, which cause cognitive dysfunction, are associated with longer diabetes duration; these lesions include ischaemic stroke, intracerebral

| | Model 1 | Model 2 | Model 3 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Memory | | | |
| Normoglycaemia | -0.02 (-0.09 to 0.04) | -0.03 (-0.09 to 0.03) | -0.02 (-0.08 to 0.04) |
| Prediabetes | -0.06 (-0.15 to 0.04) | -0.05 (-0.15 to 0.04) | -0.05 (-0.15 to 0.04) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.09 (-0.24 to 0.06) | -0.09 (-0.23 to 0.06) | -0.09 (-0.23 to 0.06) |
| Known diabetes | -0.13 (-0.23 to -0.02)* | -0.12 (-0.23 to -0.02)† | -0.12 (-0.22 to -0.01)‡ |
| Reasoning | | | |
| Normoglycaemia | -0.02 (-0.06 to 0.02) | -0.01 (-0.05 to 0.03) | -0.02 (-0.06 to 0.02) |
| Prediabetes | -0.01 (-0.07 to 0.06) | -0.00 (-0.07 to 0.06) | 0.00 (-0.07 to 0.06) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.10 (-0.20 to -0.01)§ | -0.11 (-0.20 to -0.01)¶ | -0.11 (-0.20 to -0.01) |
| Known diabetes | -0.07 (-0.15 to -0.00)** | -0.08 (-0.15 to -0.00)†† | -0.07 (-0.15 to 0.00) |
| Phonemic fluency | | | |
| Normoglycaemia | -0.03 (-0.08 to 0.03) | -0.02 (-0.07 to 0.03) | -0.01 (-0.07 to 0.04) |
| Prediabetes | -0.07 (-0.15 to 0.01) | -0.07 (-0.15 to 0.02) | -0.06 (-0.14 to 0.02) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.06 (-0.19 to 0.06) | -0.07 (-0.19 to 0.06) | -0.07 (-0.19 to 0.06) |
| Known diabetes | 0.01 (-0.09 to 0.11) | 0.00 (-0.09 to 0.10) | 0.01 (-0.09 to 0.10) |
| Semantic fluency | | | |
| Normoglycaemia | 0.01 (-0.04 to 0.06) | 0.01 (-0.04 to 0.07) | 0.01 (-0.04 to 0.06) |
| Prediabetes | 0.01 (-0.07 to 0.09) | 0.01 (-0.07 to 0.09) | 0.01 (-0.07 to 0.09) |
| Newly diagnosed diabetes | 0.02 (-0.10 to 0.15) | 0.02 (-0.11 to 0.14) | 0.02 (-0.11 to 0.14) |
| Known diabetes | -0.02 (-0.11 to 0.08) | -0.02 (-0.11 to 0.07) | -0.02 (-0.12 to 0.07) |
| Global score | | | |
| Normoglycaemia | -0.01 (-0.06 to 0.03) | -0.01 (-0.05 to 0.03) | -0.01 (-0.05 to 0.03) |
| Prediabetes | -0.05 (-0.11 to 0.02) | -0.04 (-0.11 to 0.02) | -0.04 (-0.11 to 0.03) |
| Newly diagnosed diabetes | -0.08 (-0.18 to 0.02) | -0.08 (-0.18 to 0.02) | -0.08 (-0.18 to 0.02) |
| Known diabetes | -0.06 (-0.14 to 0.02) | -0.07 (-0.15 to 0.01) | -0.06 (-0.14 to 0.01) |

Data are beta coefficients (95% CI) based on standardised cognitive scores (mean=0, SD=1); -0.00 occurs because of rounding. Data for cognitive function are from 1997–99, 2002–04, and 2007–09. p values for significant results (p<0.05) compared with reference group are indicated by footnotes. Model 1 is adjusted for age, sex, marital status, and education. Model 2 is adjusted for same parameters as model 1 and health-related behaviours (smoking, alcohol, physical activity, and fruit and vegetable consumption). Model 3 is adjusted for same parameters as model 2 and coronary heart disease, stroke, hypertension, respiratory disease, total cholesterol, obesity, use of antidepressants, and use of lipid-lowering drugs. n for normoglycaemia is 4336; n for prediabetes is 572; n for newly diagnosed diabetes is 100; and n for known diabetes is 152. *p=0.020. †p=0.022. ‡=0.034. §p=0.034. ¶p=0.027. ||p=0.028. **p=0.049. ††p=0.040.

Table 4: Association of glycaemic control (one percentage point increment in HbA_{1c}) with estimated differences in cognitive decline, by diabetes status in 1997–99

haemorrhage, lacunar infarcts, white matter lesions, and cerebral atrophy.³⁰

Our results emphasise the importance of duration of diabetes for cognitive ageing, and suggest that interventions that aim to prevent or delay diabetes onset might have implications for cognitive health. Lifestyle interventions have been shown to reduce the risk of progression from prediabetes to diabetes. A randomised trial³¹ of adults at high risk of type 2 diabetes showed that an intensive lifestyle modification programme reduced the risk of progression to diabetes by more than use of the antidiabetic drug metformin (58% [95% CI 48–66] vs 31% [17–43]). Less clear is the effect of tight glycaemic control on those with established disease. In the ACCORD MIND study,³² intervention to reduce HbA_{1c} to less than 6% in people with type 2 diabetes was associated with reduced brain atrophy, although no effect on cognitive decline was evident. By contrast, in the IDEATel trial,³³ an HbA_{1c} of 7%

Panel: Research in context**Systematic review**

We searched PubMed for research articles and reviews in English published up to Sept 30, 2013. We used the search terms “type 2 diabetes” and “cognitive decline” in the title or abstract. We also searched the reference lists of retrieved articles and identified additional relevant publications on the link between diabetes, cognitive deficits, and dementia through manual search. We found consistent evidence that the risk of dementia is increased in people with type 2 diabetes.²⁻⁴ However, previous studies did not closely examine the relation between diabetes duration and cognitive decline, or the effect of glycaemic control.

Interpretation

Our results show that a longer diabetes duration is associated with faster cognitive decline. Additionally, for people with diabetes, poor glycaemic control was associated with faster cognitive decline. Thus, interventions that delay diabetes onset, as well as tight glycaemic control in those with established disease, might help to prevent some of the deleterious effects of type 2 diabetes on cognitive ageing.

or less was associated with slowed cognitive decline. Prevention of microvascular complications is highly dependent on glycaemic control in adults with type 2 diabetes, but no effect on macrovascular disease or mortality was seen in elderly people with longstanding type 2 diabetes.³⁴ Cumulative glycaemic exposure (ie, severity and duration of hyperglycaemia) is important for microvascular complications,³⁵ and increases the risk of more rapid cognitive decline.

The strengths of this analysis from the Whitehall II study are the prospective cohort and the fairly young population—75% of participants were younger than 71 years at the last cognitive assessment. The repeated standardised screening for diabetes before the start of cognitive follow-up allowed us to minimise reverse causation biases. Alternative classification of duration of diabetes gave similar results. We also took into account a range of potential confounders of the association between diabetes and cognition. The major limitation of this study is the issue of generalisability, since the data are for an occupational cohort and the participants are likely to be healthier than the general population. Finally, because of the small numbers of non-white participants, we could not examine the duration-of-diabetes hypothesis in this group, so the extent to which the results apply to non-white populations is unclear.

Our results support the hypothesis that the risk of accelerated cognitive decline in people with diabetes depends on how long an individual has had the disease and on the extent to which they can achieve normal carbohydrate metabolism. Further research is needed to determine whether improving management of type 2 diabetes also reduces the risk of dementia.

Contributors

RHT participated in the preliminary analysis and drafting of the original report. AD supervised the preliminary analysis, did the final analyses, and commented on drafts. AGT, AE, EJB, and MK helped to formulate the research question and commented on drafts. AS-M helped to formulate the research question, searched the published work, supervised the analyses, and wrote successive drafts and the final submitted version of the report. RHT, AD, and AS-M had access to the raw data.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This research was supported by the US National Institutes of Health (R01AG013196 to AS-M; R01AG034454 to AS-M and MK; R01HL036310 to MK) and the UK Medical Research Council (K013351 to MK), as well as receiving support from the UK Economic and Social Research Council (to MK) and the British Heart Foundation (to EJB). AGT is supported by the TÁMOP 4.2.4.A/1-11-1-2012-0001 National Excellence Programme (research fellowship cofinanced by the European Union and the European Social Fund). We thank all of the participating civil service departments and their welfare, personnel, and establishment officers; the British Occupational Health and Safety Agency; the British Council of Civil Service Unions; all participating civil servants in the Whitehall II study; and all members of the Whitehall II study team. The Whitehall II study team consists of research scientists, statisticians, study coordinators, nurses, data managers, administrative assistants, and data entry staff, all of whom make the study possible.

References

- 1 Wortmann M. Dementia: a global health priority—highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther* 2012; **4**: 40.
- 2 Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 64–74.
- 3 Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2012; **47**: 858–64.
- 4 Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 819–28.
- 5 Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005; **65**: 1597–603.
- 6 Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 1028–36.
- 7 Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1964–69.
- 8 Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012; **69**: 1170–75.
- 9 Spauwen PJ, Kohler S, Verhey FR, Stehouwer CD, van Bostel MP. Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study. *Diabetes Care* 2013; **36**: 1554–61.
- 10 Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; **16**: 308–15.
- 11 Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 184–90.
- 12 Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 119–28.
- 13 Brayne C. The elephant in the room—healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci* 2007; **8**: 233–39.
- 14 Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; **379**: 2279–90.
- 15 Marmot M, Brunner E. Cohort profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005; **34**: 251–56.

- 16 Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; **373**: 2215–21.
- 17 WHO, International Diabetes Foundation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 18 Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012; **344**: d7622.
- 19 Heim AW. AH4 group test of general intelligence. London: National Foundation of Education Research, 1970.
- 20 Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1967; **5**: 135–40.
- 21 Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology* 2010; **75**: 1070–78.
- 22 WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf (accessed Dec 11, 2013).
- 23 Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; **48**: 2460–69.
- 24 Xu W, Qiu C, Gatz M, et al. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009; **58**: 71–77.
- 25 Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008; **65**: 1066–73.
- 26 Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004; **63**: 658–63.
- 27 Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; **369**: 540–48.
- 28 Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008; **585**: 97–108.
- 29 de Bresser J, Reijmer YD, van den Berg E, et al, for the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; **30**: 381–86.
- 30 The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 2215–22.
- 31 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393–403.
- 32 Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al, the ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 969–77.
- 33 Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 445–49.
- 34 Weiss IA, Valiquette G, Schwarcz MD. Impact of glycemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiol Rev* 2009; **17**: 165–75.
- 35 Orchard TJ, Forrest KY, Ellis D, Becker DJ. Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1851–56.



Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis

Richard H Tuligenga^{1,2}

¹INSERM U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Hôpital Paul Brousse, Bât 15/16, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Paris, Villejuif Cedex, France

²Université Paris Sud, UMRS 1018 Paris, Villejuif, France

Correspondence should be addressed to R H Tuligenga

Email
richard.tuligenga@inserm.fr

Abstract

The aim of this meta-analysis was to compare the effect of intensive vs standard glycaemic control on cognitive decline in type 2 diabetic patients. A systematic search of PubMed and ALOIS was conducted from inception up to October 30, 2014. Randomised controlled trials (RCTs) of type 2 diabetic patients comparing the rate of change in cognitive function among participants assigned to intensive vs standard glycaemic control were included. An inverse-variance-weighted random effects model was used to calculate standardised mean differences (SMDs) and 95% CIs. A total of 24 297 patients from five RCTs were included in the meta-analysis. Follow-up ranged from 3.3 to 6.2 years. The result from the pooled analysis showed that intensive glycaemic control was not associated with a slower rate of cognitive decline in patients with type 2 diabetes, compared with standard glycaemic control (SMD=0.02; 95% CI=−0.03 to 0.08) although there was some heterogeneity across individual studies ($I^2=68%$, P for heterogeneity=0.01). There are few diabetes control trials including cognitive endpoints and a small number of trials comparing intensive and standard treatment strategies. Currently, intensive glycaemic control should not be recommended for prevention of cognitive decline in patients with type 2 diabetes because there is no evidence of its effectiveness. Moreover, the use of intensive diabetes treatment results in an increase of risk of hypoglycaemia, which is linked to a greater risk of poor cognition.

Key Words

- ▶ type 2 diabetes mellitus
- ▶ intensive glycaemic control
- ▶ cognitive decline
- ▶ meta-analysis
- ▶ randomised controlled trial

Endocrine Connections
(2015) 4, R16–R24

Introduction

Patients with type 2 diabetes mellitus show faster cognitive decline compared with healthy subjects (1). Numerous studies in patients with type 2 diabetes have dealt with the association between the level of glycaemic control and the subsequent rate of cognitive decline (2, 3, 4, 5, 6), but results are debated (7). Several studies (8, 9, 10, 11) have examined the effect of diabetes treatment on the risk of cognitive decline in type 2 diabetic patients and so far most findings have been inconclusive (12). Recent randomised

controlled trials (RCTs) show that intensive glycaemic control does not have beneficial effects on the rate of cognitive decline (13, 14, 15, 16). The increased frequency of hypoglycaemia in patients treated intensively may partially explain the absence of beneficial effects (13, 14, 16). Hypoglycaemia can occur as a side effect of diabetes treatment and is more frequent in treatments that aim at intensive glycaemic control than in standard glycaemic control (17). A study demonstrates that



hypoglycaemia is a risk factor for poor cognition (18). In this study, hypoglycaemia was shown to increase the risk of dementia more than two decades later.

Intensive glycaemic control aims at achieving and maintaining glycaemia as close to normal as possible, regardless of the pharmacological therapy used (19). However, glycaemic target level varies across different studies with HbA1c target levels in the intensive treatment groups ranging between 6.0 and 7.0%. Standard glycaemic control is less rigid and allows higher HbA1c levels usually between 7.5 and 8.0 (20). The main arguments in favour of the attitude towards intensive treatment of type 2 diabetes are based on the results of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). This study found that intensive glycaemic control is associated with a reduced risk of microvascular (21, 22) and some cardiovascular diseases (CVDs) (23, 24). Three recent studies confirmed these beneficial effects, but suggested that intensive glycaemic control does not reduce the risk of CVD in older patients with long-standing type 2 diabetes (13, 25, 26). As type 2 diabetes affects cognitive function, intensive diabetes control may prevent the onset of microvascular disease in the brain, as well as cognitive decline (27). Thus, restoring a normoglycaemic state could logically mitigate the cognitive effects of type 2 diabetes. However, mixed findings are reported (10, 13, 14, 15, 16, 28, 29) about the effect of intensive glycaemic control when compared with standard glycaemic control on cognitive decline.

Although not all type 2 diabetes linked cognitive decline progresses to dementia (30), the risk of developing dementia is significantly increased (31). Persons with diabetes are 1.5 times more likely to develop Alzheimer's disease and 2.5 times more likely to develop vascular dementia than those without diabetes (32). The presence of gradual cognitive decline over several years before the diagnosis of dementia is well established (33, 34, 35). Thus, slowing the rate of cognitive decline is especially important for preventing dementia among persons at risk such as diabetic patients, especially as no effective therapeutic treatment of dementia is currently available.

In view of the importance of maintaining cognitive function in type 2 diabetes mellitus and conflicting findings regarding the effect of intensive glycaemic control on subsequent cognitive decline (7), a meta-analysis of RCTs was conducted with the aim to determine whether intensive compared with standard glycaemic control was associated with a slower change in cognitive function over time in type 2 diabetic patients.

Methods

This meta-analysis was conducted in accordance with the PRISMA guidelines (36).

Search strategy and selection criteria

A systematic search of the literature up to October 30, 2014 was performed in the PubMed electronic database using the following terms with no restrictions: for the exposure, we used 'intensive glycaemic control' or 'intensive glucose control' or 'diabetes treatment' and, for the outcome, we used 'cognition' or 'cognitive decline' or 'cognitive function'. We also searched ALOIS – the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialized Register, where pharmacological interventions in type 2 diabetes patients were selected. Additional separate searches were run in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and other clinical trial registers to ensure that the search was as comprehensive as possible or to identify unpublished studies. The references included in identified studies were checked for other potentially relevant studies.

Articles that met all the following inclusion criteria were sought and included: randomised, controlled trial study design; enrolment of patients with type 2 diabetes mellitus; comparing two strategies of glycaemic control (intensive and standard) and at least two measures of cognitive function over time.

Data extraction and quality assessment

Relevant data were extracted from each study. The extracted data included: number of participants, mean age of participants, duration of type 2 diabetes mellitus, persons with a history of CVD, mean of BMI, pre-specified HbA1c levels target in the intervention group, HbA1c level achieved, mean duration of follow-up, mean rate of cognitive decline in each group or mean difference of rate of cognitive decline.

Quality assessment for studies included in the meta-analysis was determined and internal validity was assessed based on Cochrane Collaboration Criteria (37) for three types of biases: random sequence generation and allocation concealment (selection bias), blinding of assessment of cognitive function (detection bias) and incomplete outcome data (attrition bias).

Data extraction and statistical analysis

The primary endpoint was the difference in cognitive decline in groups with intensive and standard glycaemic

control. Some studies considered cognitive change as a continuous variable and results were presented as β coefficients (e.g. as an expression of difference in the rate of change in cognition over time between two groups) or as mean change in cognitive performance in each group. Other trials calculated the risk associated with treatment strategy to detect a specific minimum change in cognition. If the authors reported cognitive decline as a binary variable, we requested continuous data from them. The statistical analyses conducted in each trial also differed across trials. The inconsistency in data reporting

and statistical methodology was overcome by calculating the standardised differences of the means (SMDs) and 95% CI for the β coefficients.

For the meta-analysis, Review Manager (RevMan 5.3) was used. The generic inverse variance method (38) was used to group the trials. Each trial is given a weight that is equal to the inverse of the variance of the effect estimate. Thus, large trials that have smaller standard errors are given more weight than smaller trials, which have larger standard errors. This method minimises the imprecision of the pooled effect estimate. A random effect model was

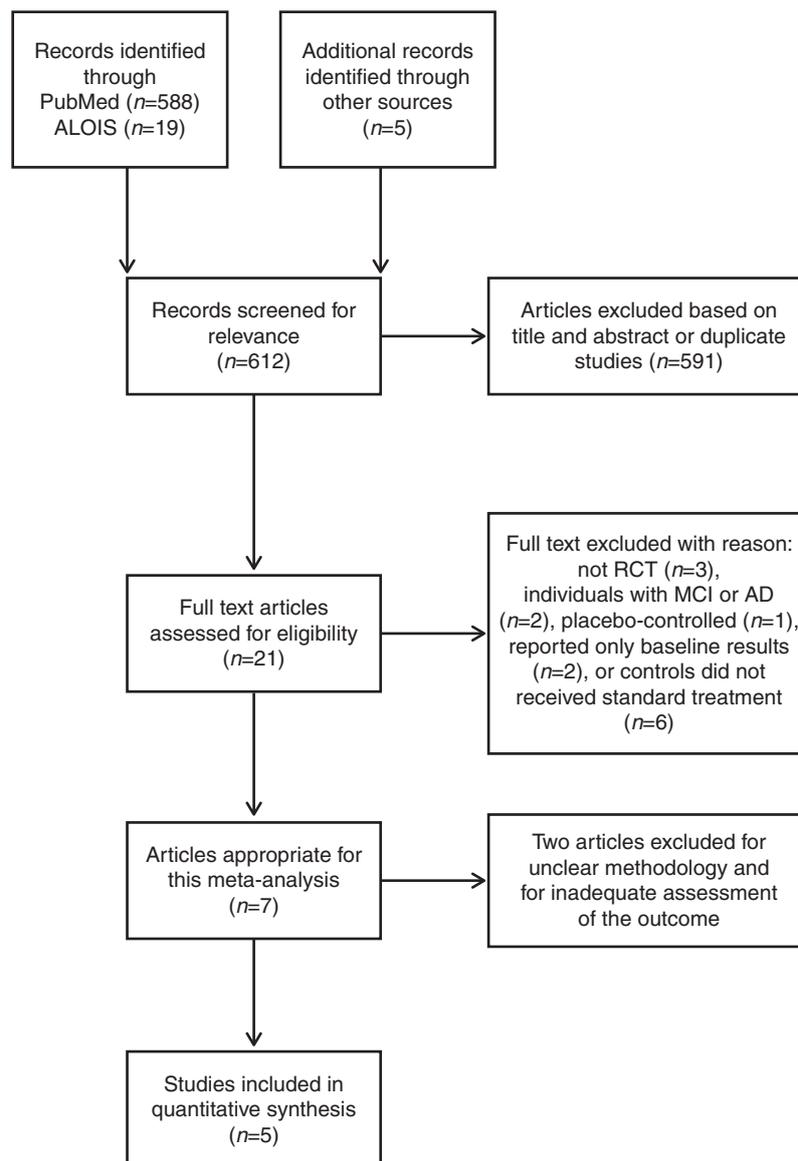


Figure 1
Flowchart of study identification, inclusion and exclusion.

used to allow for variability among the participants, the type of intervention, control group and outcome definitions. The χ^2 test and I^2 statistics were calculated as a measure to evaluate statistical heterogeneity among studies (39). The test for overall effect (z statistics with P value) was provided. Sensitivity analyses were conducted based on the specified HbA1c target in the intervention group according to current recommendations; that is, trials with HbA1c target below 7% or those for which the HbA1c target was 7% or higher.

Results

The systematic search of PubMed/Medline and ALOIS database yielded abstracts for 607 publications. Additional searches identified five articles. After reading the titles and abstracts, 591 were excluded as clearly ineligible (mostly not RCT or participants with type 1 diabetes) or were duplicates. Copies of the full published version of each paper were obtained, which were then carefully assessed against inclusion/exclusion criteria. Additional studies were excluded subsequently for the following reasons: participants already suffering from Alzheimer's disease or cognitive impairment, not controlled studies or not randomised studies, cognitive function assessed only at baseline, placebo-controlled study, or controls did not receive standard treatment of diabetes.

Seven studies that evaluated the effects of use of intensive diabetes treatment on cognitive decline in type 2 diabetic patients were identified (Fig. 1). Of these, two studies were excluded subsequently for the following reasons. The first study (10) of 40 diabetic patients was probably underpowered to detect expected adverse effects and did not provide power analysis to estimate the sample size unlike other selected studies. This study had also a short duration of 6 weeks. In the second study (28), cognitive function was assessed by the Cognitive Failure Questionnaire, which is a cognitive test that has been shown to have limitations for the study of cognitive aging and that is not considered to be a reliable test for measuring cognitive function (40, 41). Thus, five RCTs were considered for the meta-analysis. For one (13) of these, more information was requested from the authors in order to be able to use the data in the meta-analysis in another form than the one provided in the publication.

Table 1 shows the characteristics extracted from the included trials. These trials included a total of 12 165 participants randomised in intensive groups and 12 132 randomised in standard groups, with sample sizes in individual studies ranging from 135 to 10 320 participants.

Table 1 Characteristics of the five included studies.

| Study | <i>n</i> | Mean age (s.d.) | Duration of T2DM, years | History of CVD (%) | Mean BMI (kg/m ²) | Baseline HbA1c (%) | Glycaemic target | HbA1c achieved (%) | Duration of follow-up (years) | SDM (95% CI) in cognitive decline, <0 standard care better; >0 intervention better |
|-------------|----------|-----------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|--|
| ADVANCE | 8879 | 66.0 (6.0) | 7.9 (6.3) | 32 | 28 | 7.5 | ≤6.5 | 6.5 vs 7.3 | 5.0 | 0.03 (-0.01-0.07) |
| ACCORD MIND | 2794 | 62.3 (5.7) | 10.9 (9.4) | 35 | 32 | 8.3 | ≤6 | 6.4 vs 7.5 | 3.3 | -0.00 (-0.08 to 0.07) |
| ADDITION | 135 | 59.3 (5.6) | 0 | 13 | 31 | 7.3 | ≤7 | 6.2 vs 6.5 | 5.3 | -0.31 (-0.65 to 0.03) |
| IDEATEL | 2169 | 70.6 (6.6) | 10.9 (9.4) | NR | 32 | 7.4 | ≤7 or ≤8 | 7.09 vs 7.38 | 3.5 | 0.13 (0.04-0.21) |
| ORIGIN | 10 320 | 63.3 (7.7) | 5.4 | 58 | 30 | 6.4 | ≤7 | NR | 6.2 | -0.01 (-0.05 to 0.03) |

n, number of participants in the trials; T2DM, type 2 diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; NR, not reported; SDM, standardised difference of means methods.

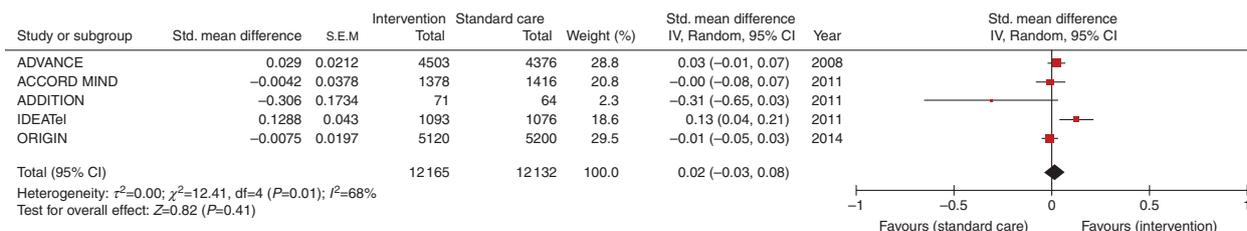


Figure 2

The effect of intensive vs standard glycaemic control on cognitive decline in type 2 diabetic patients.

Baseline mean age of participants at randomisation across studies ranged from 59 to 70 years. The duration of type 2 diabetes mellitus at baseline ranged from 5.4 to 10.8 years, except for one study which included patients with screen-detected type 2 diabetes mellitus (15). Three trials selected participants with a higher risk of cardiovascular events (13, 14, 16). Another trial included elderly patients who were 70 years old on average at randomisation with a relatively well-controlled diabetes (29). In one of the five trials (13), cognition was not a primary outcome. Follow-up periods ranged from 3.3 to 6.2 years.

In four trials, patients receiving intensive treatment showed similar rates of cognitive decline to those assigned to standard treatment. Only one RCT showed that intensive therapy compared with standard therapy was associated with a slower rate of cognitive decline. Figure 2 shows the forest plot of the effect of intensive glycaemic control on the rate of cognitive decline compared with standard glycaemic control. There was no statistical difference between intensive and standard glycaemic control, and significant heterogeneity was found (SDM 0.02; 95% CI = -0.03 to 0.08; $I^2=68\%$, P for heterogeneity = 0.01).

In sensitivity analysis, the effect of intensive glycaemic control in reducing cognitive decline was assessed based on HbA1c target in the intervention group at baseline. No difference was reported in two trials with HbA1c target below 7% in the intervention group and in three trials with

HbA1c target of 7% or higher. Figure 3 shows pooled results of cognitive decline in patients with intensive HbA1c of <7% and Fig. 4 shows pooled results of cognitive decline in patients with intensive HbA1c of 7–8%.

The quality of studies included in the meta-analysis in terms of randomisation and report of losses to follow-up was generally high (Table 2). Four of the five studies reported the randomisation process, which was adequate in three trials. None of the five trials was double blinded. Follow-up was well documented in all studies.

Discussion

The results from this meta-analysis indicate that intensive glycaemic control was not associated with an increased or decreased cognitive decline compared with standard glycaemic control in patients with type 2 diabetes. To our knowledge, besides published commentaries (27), this study is the first to analyse clinical trial results on the association between intensive glycaemic control and cognitive decline using a meta-analytic approach.

Overall, there is no evidence of beneficial effects of intensive glycaemic control on cognitive decline. A beneficial effect was observed in only one trial targeting elderly persons with well-controlled type 2 diabetes (29). There are limitations to this study. The improvement in HbA1c was not reported, cognition was evaluated by a test

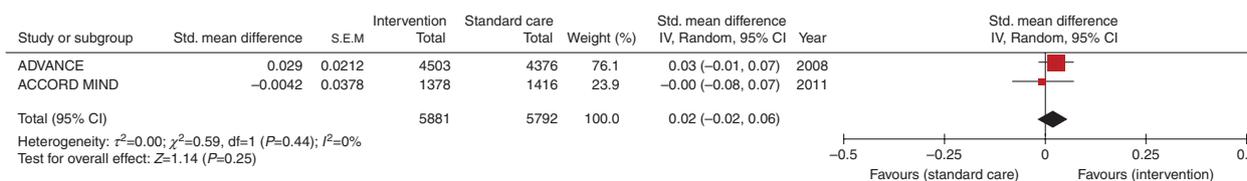


Figure 3

Pooled results of cognitive decline in patients with intensive HbA1c of <7%.

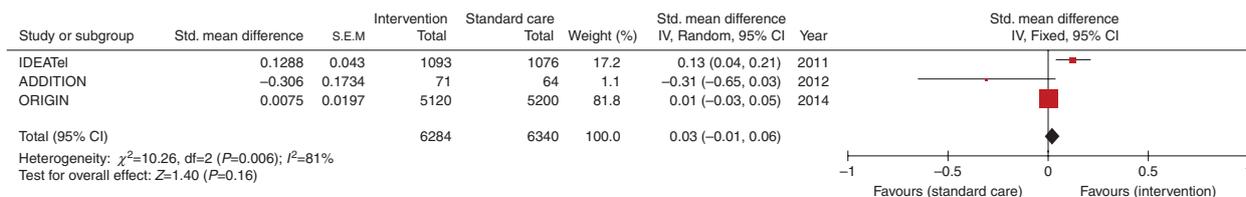


Figure 4

Pooled results of cognitive decline in patients with intensive HbA1c of 7-8%.

designed for dementia screening (42, 43) and the effect size was small (β coefficient = -0.03 and $P=0.01$). The results of this trial cannot be generalised because it included highly selected elderly patients (mean age at randomisation = 70.6 years) who may have a survival benefit. Furthermore, this trial used two targets in the intervention group according to the profile of participants; the HbA1c target of $\leq 7\%$ was fixed for everyone, except for participants at a high risk of hypoglycaemia for whom the target was of $\leq 8\%$. The remaining four trials included in the meta-analysis showed that the rate of cognitive decline was similar between intensive and standard glycaemic control groups. Pre-specified HbA1c target may not have any impact on the association between intensive glycaemic control and cognitive decline because there was no difference between trials with HbA1c target below current recommendations and trials with HbA1c target of 7% or higher. Some authors argue that participants randomised to the control group might be motivated by participation in a trial or might receive optimal diabetes care (14, 44). This may result in no large differences in healthcare between the intervention and standard treatment groups and may partly explain the lack of effect of the intervention. Note that none of the trials was double blinded. The duration of the interventions was <10 years in all trials. Considering the importance of duration of diabetes on cognition (6, 45), those interventions may not be long enough to highlight

the differences on a phenomenon as complex and multifactorial as cognition.

Intensive glycaemic control has been suggested as important in preventing or delaying microvascular complications of type 2 diabetes mellitus as a result of the UKPDS (23). Three recent trials, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (25), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (13), and Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT) (26) confirmed these effects, but the effects on cardiovascular outcomes have been equivocal. These trials reported that intensive glycaemic control reduces microvascular complications, but does not reduce macrovascular complications in older patients with long-standing type 2 diabetes and high cardiovascular risk. As some complications of type 2 diabetes mellitus affect the brain, it is hoped that diabetes treatment may have benefits for cognition. However, the present meta-analysis showed a neutral effect of intensive glycaemic control on the rate of cognitive decline in patients with type 2 diabetes mellitus. It is increasingly clear that hypoglycaemia in intensively treated type 2 diabetic patients may contribute to cognitive decline and explain the absence of beneficial effect of intensive treatment (13, 14, 16). Hypoglycaemia is more common in intensive glycaemic control than in standard glycaemic control (17). In the ADVANCE trial, high frequency of severe hypoglycaemia was observed in patients with severe

Table 2 Assessment of risk of bias of studies included in meta-analysis.

| Trial | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding of assessment of cognitive function | Incomplete outcome data |
|-------------|----------------------------|------------------------|--|-------------------------|
| ADVANCE | Low | High | Low | Low |
| ACCORD MIND | Low | High | Low | Low |
| ADDITION | Low | High | Low | Low |
| IDEATEL | Unclear | High | Low | Unclear |
| ORIGIN | Low | High | Low | Low |

cognitive dysfunction (46). Results of the ACCORD MIND trial confirmed this finding, reporting an increase in hypoglycaemic events with use of intensive treatment (25), albeit a HbA1c target of 6.0% was used in this study. This trial also reported an increased mortality among intensively treated persons. Note that a HbA1c target level of 7% is recommended by current guidelines for management of type 2 diabetes (47, 48, 49). In the ORIGIN trial, intensive treatment based on insulin increased hypoglycaemia and modestly increased weight (50).

Hypoglycaemia remains a matter of concern for both clinicians and researchers particularly because the search for optimal glycaemic control to prevent complication of type 2 diabetes mellitus may be limited by the occurrence of hypoglycaemia. This may contribute to therapeutic inertia. There are few studies that have specifically examined the relationship between hypoglycaemia and cognition. A study of more than 1000 patients with type 2 diabetes aged between 60 and 75 years showed an association between self-reported severe hypoglycaemia and poor late-life cognitive abilities (51). Severe hypoglycaemia occurring between 55 and 65 years is a risk factor for incident dementia, as shown by the results from a diabetes registry. In this study, the risk for incident dementia was increased by 26% in diabetic patients who experienced one severe episode of hypoglycaemia, 80% for two hypoglycaemia events and 96% for three or more hypoglycaemia events (18). Inversely, cognitive deficits may also increase the risk of hypoglycaemic events. The Fremantle Diabetes Study showed that dementia was a risk factor for the occurrence of severe hypoglycaemia (52). In the ADVANCE trial, impaired cognitive function predicted severe hypoglycaemic events (46). This suggests a bidirectional relationship.

The major limitation of this meta-analysis was the small number of studies identified. There was a large heterogeneity in baseline characteristics across trials in terms of duration of type 2 diabetes mellitus, history of CVD and glycaemic target. Evidence for a specific anti-hyperglycaemic agent is lacking because the effects of different classes of antihyperglycaemic agents compared with each other were not reported in these trials.

In conclusion, this meta-analysis summarised the results of RCTs comparing the effect of intensive and standard glycaemic control on the rate of cognitive decline. The results suggest that intensive glycaemic control does not reduce the rate of cognitive decline in type 2 diabetic patients. Moreover, the use of intensive glycaemic control results in an increase in the risk of hypoglycaemia. Further treatment strategies to maintain

cognitive function in type 2 diabetic patients with greater consideration of neurological consequences of hypoglycaemic events in the long term should be investigated.

Declaration of interest

The author declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of this review.

Funding

This review did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

References

- 1 Cukierman T, Gerstein HC & Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005 **48** 2460–2469. (doi:10.1007/s00125-005-0023-4)
- 2 Ryan CM & Geckle MO. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 **23** 1486–1493. (doi:10.2337/diacare.23.10.1486)
- 3 Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G & Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Archives of Internal Medicine* 2004 **164** 1327–1333. (doi:10.1001/archinte.164.12.1327)
- 4 Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM *et al*. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009 **32** 221–226. (doi:10.2337/dc08-1153) (doi:10.2337/dc08-1153)
- 5 Maggi S, Limongi F, Noale M, Romanato G, Tonin P, Rozzini R, Scafato E, Crepaldi G & ILSA Study Group. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009 **27** 24–33. (doi:10.1159/000183842)
- 6 Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M & Singh-Manoux A. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a *post-hoc* analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2014 **2** 228–235. (doi:10.1016/S2213-8587(13)70192-X)
- 7 Geijselaers SL, Sep SJ, Stehouwer CD & Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2014 **3** 75–89. (doi:10.1016/S2213-8587(14)70148-2)
- 8 Gradman TJ, Laws A, Thompson LW & Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993 **41** 1305–1312.
- 9 Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, Yakura C & Tuokko H. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *Journal of Gerontology* 1993 **48** M117–M121. (doi:10.1093/geronj/48.4.M117)
- 10 Naor M, Steingrüber HJ, Westhoff K, Schottenfeld-Naor Y & Gries AF. Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control. *Journal of Diabetes and its Complications* 1997 **11** 40–46. (doi:10.1016/1056-8727(95)00106-9)
- 11 Ryan CM, Freed ML, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR & Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working



- memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 **29** 345–351. (doi:10.2337/diacare.29REF6=10.1016/S2213-8587(13)70192-X)
- 12 Areosa SA & Grimley EV. Effect of the treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 **4** 1–22. CD003804. (doi:10.1002/14651858.CD003804)
 - 13 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008 **358** 2560–2572. (doi:10.1056/NEJMoa0802987)
 - 14 Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S *et al*. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet. Neurology* 2011 **10** 969–977. (doi:10.1016/S1474-4422(11)70188-0)
 - 15 Koekkoek PS, Ruis C, van den Donk M, Biessels GJ, Gorter KJ, Kappelle LJ & Rutten GE. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes – the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2012 **314** 71–77. (doi:10.1016/j.jns.2011.10.028)
 - 16 Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, Lanan F, Lewis BS, Marre M, Yale JF *et al*. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2014 **2** 562–572. (doi:10.1016/S2213-8587(14)70062-2)
 - 17 Chatterjee S, Sharma A, Lichstein E & Mukherjee D. Intensive glucose control in diabetics with an acute myocardial infarction does not improve mortality and increases risk of hypoglycemia—a meta-regression analysis. *Current Vascular Pharmacology* 2013 **11** 100–104. (doi:10.2174/157016113804547548)
 - 18 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP & Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association* 2009 **301** 1565–1572. (doi:10.1001/jama.2009.460)
 - 19 ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocrine Practice* 2006 **12** (Suppl 3) 4–13. (doi:10.4158/EP.12.4.458)
 - 20 Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C & Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 **11** CD008143. (doi:10.1002/14651858.CD008143.pub3)
 - 21 Intensive blood–glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 **352** 837–853. (doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
 - 22 Effect of intensive blood–glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 **352** 854–865. (doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
 - 23 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR & Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008 **359** 1577–1589. (doi:10.1056/NEJMoa0806470)
 - 24 Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, Emanuele N, Kayshap M, Marks J, Mudaliar S *et al*. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009 **58** 2642–2648. (doi:10.2337/db09-0618)
 - 25 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F *et al*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008 **358** 2545–2559. (doi:10.1056/NEJMoa0802743)
 - 26 Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR *et al*. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 **52** 2288–2298. (doi:10.1007/s00125-009-1470-0)
 - 27 Kawamura T, Umemura T & Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: can diabetic control prevent cognitive decline? *Journal of Diabetes Investigation* 2012 **3** 413–423. (doi:10.1111/j.2040-1124.2012.00234.x)
 - 28 Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999 **22** 1125–1136. (doi:10.2337/diacare.22.7.1125)
 - 29 Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong J, Eimicke JP, Weinstock RS & Shea S. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2011 **15** 445–449. (doi:10.1007/s12603-011-0057-x)
 - 30 Biessels GJ, Deary IJ & Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet. Neurology* 2008 **7** 184–190. (doi:10.1016/S1474-4422(08)70021-8)
 - 31 Velayudhan L, Poppe M, Archer N, Proitsi P, Brown RG & Lovestone S. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *British Journal of Psychiatry* 2010 **196** 36–40. (doi:10.1192/bjp.bp.109.067942)
 - 32 Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH & Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2014 **69** 1299–1305. (doi:10.1093/gerona/glu073)
 - 33 Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H & Dartigues JF. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology* 2008 **64** 492–498. (doi:10.1002/ana.21509)
 - 34 Brayne C. The elephant in the room – healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nature Reviews. Neuroscience* 2007 **8** 233–239. (doi:10.1038/nrn2091)
 - 35 Hachinski V. Shifts in thinking about dementia. *Journal of the American Medical Association* 2008 **300** 2172–2173. (doi:10.1001/jama.2008.525)
 - 36 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery* 2010 **8** 336–341. (doi:10.1016/j.ijsu.2010.02.007)
 - 37 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011 **343** d5928. (doi:10.1136/bmj.d5928)
 - 38 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 (updated September 2006) Eds JP Higgins, S Green. Section 8. In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2006.
 - 39 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ & Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 **327** 557–560. (doi:10.1136/bmj.327.7414.557)
 - 40 Matthews G, Coyle K & Craig A. Multiple factors of cognitive failure and their relationship with stress vulnerability. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 1990 **12** 49–65. (doi:10.1007/BF00960453)
 - 41 Wagle AC, Berrios GE & Ho L. The cognitive failures questionnaire in psychiatry. *Comprehensive Psychiatry* 1999 **40** 478–484. (doi:10.1016/S0010-440X(99)90093-7)
 - 42 Gurland B, Kuriansky J, Sharpe L, Simon R, Stiller P & Birkett P. The comprehensive assessment and referral evaluation (CARE)–rationale, development and reliability. *International Journal of Aging & Human Development* 1977 **8** 9–42. (doi:10.2190/CL3J-0E20-97XX-MV5L)
 - 43 Gurland B, Wilder D, Cross P, Teresi J & Barrett V. Screening scales for dementia: towards reconciliation of conflicting cross-cultural findings.



- International Journal of Geriatric Psychiatry* 1992 **7** 105–113. (doi:10.1002/gps.930070207)
- 44 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New England Journal of Medicine* 1993 **329** 977–986. (doi:10.1056/NEJM199309303291401)
- 45 Rawlings AM, Richey Sharrett A, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, Griswold M, Gottesman RF, Wagenknecht LE, Windham BG *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2014 **161** 785–793. (doi:10.7326/M14-0737)
- 46 De Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P *et al.* Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009 **52** 2328–2336. (doi:10.1007/s00125-009-1484-7)
- 47 Clinical IDF & Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Medicine* 2006 **23** 579–593. (doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x)
- 48 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007 **30** (Suppl 1) S4–S41. (doi:10.2337/dc07-S004)
- 49 Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007 **28** 88–136. (doi:10.1093/eurheartj/ehl260)
- 50 ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New England Journal of Medicine* 2012 **367** 319–328. (doi:10.1056/NEJMoa1203858)
- 51 Aung PP, Strachan MW, Frier BM, Butcher I, Deary IJ & Price JF. Edinburgh Type 2 Diabetes Study investigators, severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine* 2012 **29** 328–336. (doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03858.x)
- 52 Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, Almeida OP & Davis TM. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009 **52** 1808–1815. (doi:10.1007/s00125-009-1437-1)

Received in final form 19 February 2015

Accepted 23 February 2015

